



(11)

EP 2 683 698 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
04.10.2017 Patentblatt 2017/40

(51) Int Cl.:
C07D 291/02 ^(2006.01) **A61P 3/10** ^(2006.01)
A61K 31/54 ^(2006.01)

(21) Anmeldenummer: **12707762.6**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2012/053934

(22) Anmeldetag: **07.03.2012**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2012/120051 (13.09.2012 Gazette 2012/37)

(54) **MIT ADAMANTAN- ODER NORADAMANTAN SUBSTITUIERTE BENZYL-OXATHIAZINDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG**

BENZYL-OXATHIAZINE DERIVATES SUBSTITUTED WITH ADAMANTANE OR NORADAMANTANE, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF

DÉRIVÉS BENZYL-OXATHIAZINE SUBSTITUÉS AVEC ADAMANTANE OU NORADAMANTANE, MÉDICAMENTS CONTENANT CES COMPOSÉS ET LEUR UTILISATION

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

(74) Vertreter: **Michalski Hüttermann & Partner**
Patentanwälte mbB
Speditionstraße 21
40221 Düsseldorf (DE)

(30) Priorität: **08.03.2011 EP 11305239**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.01.2014 Patentblatt 2014/03

(73) Patentinhaber: **SANOFI**
75008 Paris (FR)

(72) Erfinder:
• **BOEHME, Thomas**
65926 Frankfurt am Main (DE)
• **RITTER, Kurt**
65926 Frankfurt am Main (DE)
• **ENGEL, Christian**
65926 Frankfurt am Main (DE)
• **GUESSREGEN, Stefan**
65926 Frankfurt am Main (DE)
• **HAACK, Torsten**
65926 Frankfurt am Main (DE)
• **TSCHANK, Georg**
65926 Frankfurt am Main (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
• **BOYLE CRAIG D ET AL: "11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents.", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS JUN 2009 LNKD-PUBMED:19456274, Bd. 19, Nr. 6, Juni 2009 (2009-06), Seiten 801-825, XP002653474, ISSN: 1744-7674**
• **SUZUE SEIGO ET AL: "Studies on Hypoglycemic Agents. IV. Synthesis of 1,4,3-Benzoxathiazine-4,4-dioxides", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, Bd. 16, Nr. 5, 25. Mai 1968 (1968-05-25), Seiten 806-813, XP009109825, ISSN: 0009-2363**

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 2 683 698 B1

Beschreibung

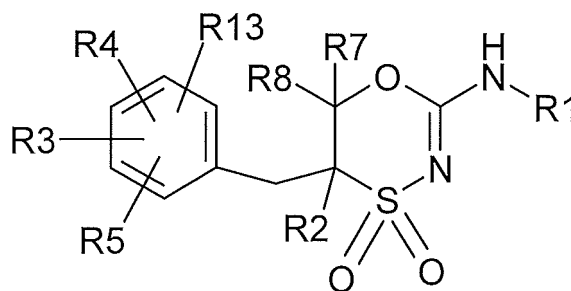
[0001] Die Erfindung betrifft substituierte Oxathiazinderivate und deren physiologisch verträgliche Salze.

[0002] Die Veröffentlichung von Boyle Craig D. et al.: Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2009, LNKD -PubMed: 19456274, Bd.19(6): Seiten 801-825, Juni 2009; "11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents." offenbart Adamantan-Amido und Adamantan-Urea Bausteine für 11 β -HSD1 Inhibitoren.

[0003] Die Veröffentlichung von Suzue Seigo et al.: "Studies on Hypoglycemic Agents. IV. Synthesis of 1,4,3-Benzoxathiazine-4,4-dioxides", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, Bd. 16, Nr. 5,25. Mai 1968 (1968-05-25), Seiten 806-813, XP009109825, ISSN: 0009-2363 beschreibt Benzokondensierte Oxathiazine zur Behandlung von Hypoglykämie.

[0004] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die zur Behandlung von Diabetes, Hyperglykämie, Insulinresistenz, Adipositas oder Lipidstoffwechselstörungen geeignet sind.

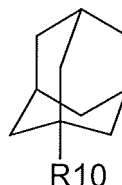
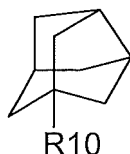
[0005] Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



I

worin bedeuten

R1



R10 H, CONH₂

R2 H, F, (C₁-C₃)-Alkyl,

wobei der Alkylrest ein bis 3-fach mit Fluor substituiert sein kann;

R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), O-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), tertiär-Butyl, iso-Propyl-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), (C₁-C₆)-Alkyl-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), N((C₁-C₆)-Alkyl-(R9))₂, (C₁-C₆)-Alkyl-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl-NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), (C₁-C₆)-Alkyl-N((C₁-C₆)-Alkyl-(R9))₂, -O-(C₁-C₆)-Alkyl-NH₂, -O-(C₁-C₆)-Alkyl-NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), -O-(C₁-C₆)-Alkyl-N((C₁-C₆)-Alkyl-(R9))₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkyl-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkyl-NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), -NH-(C₁-C₆)-Alkyl-N((C₁-C₆)-Alkyl-(R9))₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅; (C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₁-C₆)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, ,

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclen,

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₁₀)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, -(C₁-C₆)-Alkylen-4 bis 12-gliedriger Heterocyclus,

wobei der Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₁₀)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

oder R₄ und R₅ bilden gemeinsam eine -CH=CH-CH=CH- Kette.

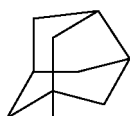
R₇, R₈ unabhängig voneinander H, (C₁-C₃)-Alkyl einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert, oder R₇ und R₈ bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus;

R₉ H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

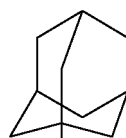
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

[0006] Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R₁



R₁₀



R₁₀

;

R₂

R₃, R₄, R₅, R₁₃

H, (C₁-C₃)-Alkyl;

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), tertiär-Butyl, iso-Propylen-(R₉), (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkylen-R₉)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R₉)₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), -O-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R₉)₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R₉)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅; (C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, ,

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,

EP 2 683 698 B1

CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis12-gliedriger Heterocyclus,

5

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

10

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, -(C₁-C₆)-Alkylen-4 bis12-gliedriger Heterocyclus,

15

wobei der Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis12-gliedriger Heterocyclus;

20

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

25

30 R7, R8
R9
R10

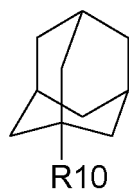
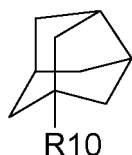
unabhängig voneinander H, (C₁-C₃)-Alkyl;
H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;
H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

35 **[0007]** Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1

40



45 R2
R3, R4, R5, R13

H;
unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;
(C₆-C₁₀)-Aryl,

50

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

55

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus,

wobei der Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br,

EP 2 683 698 B1

I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉),
(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂,
SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH,
COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉),
CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

R₇, R₈

H, (C₁-C₃)-Alkyl;

R₉

H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

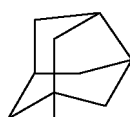
R₁₀

H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

[0008] Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R₁



R₁₀

;

R₂

H;

R₃, R₄, R₅

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;

R₁₃

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen,
-O-(C₁-C₆)-Alkylen;
Azetidinyl,

wobei der Azetidinylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit
F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂,
O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂,
NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alky-
len-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Al-
kylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alky-
len-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CON((C₁-C₆)-Al-
kyl)₂, SF₅;

R₇, R₈

H, (C₁-C₃)-Alkyl;

R₉

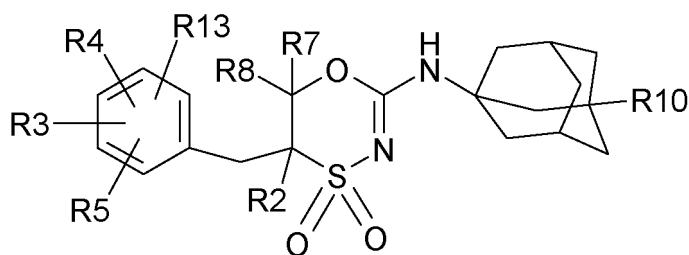
H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R₁₀

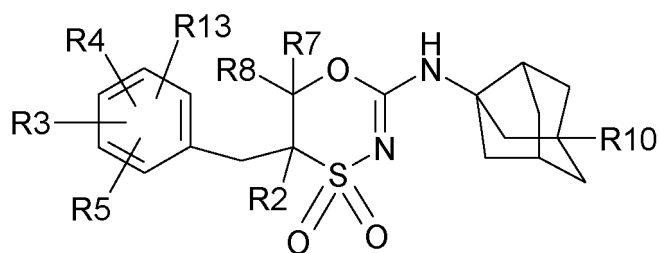
H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

[0009] Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin der Rest R₁ wie in Formel Ia und Ib dargestellt verknüpft ist.



Ia



Ib

[0010] Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formeln I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben und gleich oder verschieden sein.

[0011] Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Tautomere, Racemate, racemischen Mischungen, Stereoisomerengemische, reinen Stereoisomere, Diastereoisomerengemische, reinen Diastereoisomere. Die Trennung der Gemische erfolgt zum Beispiel auf chromatographischem Weg.

[0012] Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

[0013] Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

[0015] Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze und Solvate wie hierin beschrieben.

[0016] Unter einem Alkylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit einem bis acht Kohlenstoffatomen verstanden, wie z.B. Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Hexyl, Heptyl, Octyl. Die Alkylreste können einfach oder mehrfach wie oben beschrieben substituiert sein.

[0017] Unter einem Alkylenrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei freien Valenzen verstanden, wie z.B. Methylen, Ethylen, iso-Propylen, tert.-Butylen.

[0018] Unter einem Carbozyklus bzw. Carbocyclylrest wird ein ein- oder mehrer Ringe enthaltendes Ringssystem, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei Doppelbindungen) vorliegt, verstanden, das ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebaut ist, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Adamantyl, 2,2,2-Bicyclooctyl, Bicyclo[3.3.0]octyl oder Bornyl.

[0019] Die Carbocyclylreste können ein- oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.

[0020] Unter einem Arylrest wird ein Phenyl, Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

[0021] Die Arylreste können ein- oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.

[0022] Unter Heterocyclus bzw. heterocyclischer Rest werden Ringe und Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocyclus bzw. der heterocyclische Rest mit einem weiteren Ringsystem anelliert ist. Der Heterocyclus bzw. der heterocyclische Rest kann gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch sein.

[0023] Geeignete "Heterocyclus" bzw. "heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azepanyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, 5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl, 4,5-Dihydro-thiazol-2-yl, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl,

Isoindazolyl, Isoindolyl, Isoindolyl, Isochinolyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholyl, Naphthyridyl, Octahydroisochinolyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridoaxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzooxazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolo[4,5-b]pyridinyl, Thieno[2,3-d]thiazol-2-yl, Tropanyl und Xanthenyl.

[0024] Die Heterocyclen bzw. heterocyclischen Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.

[0025] Die Verbindung(en) der Formel I können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

[0026] Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im Allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

[0027] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

[0028] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und

Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

[0029] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

[0030] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

[0031] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im Allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

[0032] Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

[0033] Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2009, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2009, Kapitel 1 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2009, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

[0034] Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder Levemir® (insulin detemir) oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera® oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), GLP-1-Derivate wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

[0035] Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase, Glukagon-Antagonisten, Glukokinaseaktivatoren, Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden oder die, die in WO2006045799 beschrieben sind (Solvay), Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption, Hemmstoffe der 11β-HSD1,

Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),
 Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
 den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
 Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern,
 5 Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,
 PPAR- und RXR-Modulatoren und
 Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

[0036] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin,
 10 L-659699
 verabreicht.

[0037] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Vytorin™, einer festen Kombination von Ezetimibe mit Simvastatin, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Ezetimibe mit Fenofibrat verabreicht.

[0038] Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Fenofibrat mit Rosuvastatin verabreicht.

[0039] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit ISIS-301012, einem Antisense-Oligonukleotid, welches in der Lage ist, das Apolipoprotein B Gen zu regulieren, verabreicht.

25 **[0040]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (Rivoglitazon) verabreicht.

[0041] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Competact™, einer festen Kombination von Pioglitazon Hydrochlorid mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

30 **[0042]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit duetact™, einer festen Kombination von Pioglitazon Hydrochlorid mit Glimepirid, verabreicht.

[0043] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Avandamet®, einer festen Kombination von Rosiglitazon Maleat mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

35 **[0044]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 oder in J.P.Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

40 **[0045]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516 verabreicht.

[0046] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR gamma Agonisten/Antagonisten verabreicht

45 **[0047]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), wie z. B. A-769662 oder solchen Verbindungen wie sie in US20050038068 beschrieben sind, verabreicht.

[0048] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

50 **[0049]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423 beschrieben, verabreicht.

[0050] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib oder JTT-705 oder solchen wie sie in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093 beschrieben sind, verabreicht.

55 **[0051]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Gallensäurere-sorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE 10 2005 033100.9 beschrieben, verabreicht.

[0052] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem polymeren

Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

[0053] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, oder solchen wie in WO2005097738 beschrieben, verabreicht.

[0054] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Omacor® (Omega-3-Fettsäuren; hochkonzentrierte Ethylester der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure) verabreicht.

[0055] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe oder SMP-797, verabreicht.

[0056] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Caroten oder Selen verabreicht.

[0057] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Vitamin, wie z. B. Vitamin B6 oder Vitamin B 12 verabreicht.

[0058] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Modulator, wie z.B. Ibrolipim (NO-1886), verabreicht.

[0059] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

[0060] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494 oder wie in WO2005077907 beschrieben, verabreicht.

[0061] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Gemcabene (CI-1027) verabreicht.

[0062] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aqonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten), wie z.B. Nicotinsäure oder "extended release niacin" in Verbindung mit MK-0524A oder solchen Verbindungen, wie sie in WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242 beschrieben sind, verabreicht.

[0063] Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aqonisten des GPR116, wie sie z.B. in WO2006067531, WO2006067532 beschrieben sind, verabreicht.

[0064] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat oder Cetilistat (ATL-962), verabreicht.

[0065] Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

[0066] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

[0067] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer die Insulinsekretion verstärkende Substanz, wie z. B. KCP-265 (WO2003097064), verabreicht.

[0068] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Agonisten des glucose-abhängigen insulinotropischen Rezeptors (GDIR) wie z. B. APD-668 verabreicht

[0069] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

[0070] Bei wieder einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide oder Nateglinid, verabreicht.

[0071] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

[0072] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

[0073] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

[0074] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

[0075] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogenphosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077 oder NNC-25-2504 oder wie in WO2004100875, WO2005065680, beschrieben, verabreicht.

[0076] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase,

wie z. B. LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923 beschrieben sind, verabreicht.
[0077] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glukoneogenese, wie z. B. FR-225654, verabreicht.

[0078] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) wie z.B. CS-917 (MB-06322) oder MB-07803 oder solchen wie sie in WO2006023515 beschrieben sind, verabreicht.

[0079] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), wie z. B. KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)), verabreicht.

[0080] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

[0081] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893 oder wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 oder DE 10 2005 012873.4 beschrieben sind, verabreicht.

[0082] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Januvia™, einer festen Kombination von Sitagliptin Phosphat mit Metformin hydrochlorid, verabreicht.

[0083] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11β-HSD1), wie z. B. BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109 beschrieben sind, verabreicht.

[0084] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B), wie sie z. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/01294 oder DE 10 2004 060542.4 beschrieben sind, verabreicht.

[0085] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 und SAR 7226 oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597 oder von A. L. Handlon in *Expert Opin. Ther. Patents* (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

[0086] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR40 verabreicht.

[0087] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR119b, wie sie z. B. in WO2004041274 beschrieben sind, verabreicht.

[0088] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR119, wie sie z. B. in WO2005061489 (PSN-632408) beschrieben sind, verabreicht.

[0089] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL), wie z. B. in WO2005073199 beschrieben, verabreicht.

[0090] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) wie z. B. solchen wie in WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559 beschrieben, verabreicht.

[0091] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), wie z.B. solchen, wie in WO2004074288 beschrieben, verabreicht.

[0092] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117 beschrieben.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase C

beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, verabreicht.

[0093] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, wie z. B. Avosentan (SPP-301), verabreicht.

[0094] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der "I-kappaB kinase" (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553, WO2005097129 beschrieben sind, verabreicht.

[0095] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glucocorticoidrezeptors, wie sie z. B. in WO2005090336 beschrieben sind, verabreicht.

[0096] Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);

NPY-5 Rezeptorantagonisten wie L-152804, S-2367 oder wie sie z. B. in WO2006001318 beschrieben sind;

Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen wie z. B. CJC-1682 (PYY3-36 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34) oder CJC-1643 (Derivat des PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in WO2005080424 beschrieben sind;

CB1R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten (wie z.B. Rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 oder Salze davon oder solche wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632, WO2001/64633, WO2001/64634,

WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461,

WO2006067428, WO2006067443 beschrieben sind);

MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57 beschrieben sind;

Orexin-Rezeptor Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224 beschrieben sind); Histamin H3 Rezeptor Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);

CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));

CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);

Urocortin-Agonisten;

Agonisten des beta-3 Adrenoceptors wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451) oder Solabegron (GW-427353) oder N-5984 (KRP-204) oder solche, wie sie in JP2006111553 beschrieben sind;

MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;

MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174 beschrieben sind);

CCK-A Agonisten (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-

125180) oder solchen, wie sie in WO2005116034 beschrieben sind;

Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);

gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);

5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);

5 5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005082859 beschrieben sind);

5-HT₆ Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind; Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten;

10 Galanin-Rezeptor Antagonisten;

Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);

Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbonyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)); Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solchen, wie sie in WO2005030734 beschrieben sind;

15 TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);

entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;

Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin);

20 Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569);

Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-4113 oder wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189 beschrieben;

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in WO2004005277 beschrieben;

25 Oxyntomodulin;

Oleoyl-Estron

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B. KB-2115 oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316 beschrieben, verabreicht.

30 **[0097]** Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Varenicline Tartrate, ein partieller Agonist des alpha 4-beta 2 nikotinischen Acetylcholinrezeptors.

[0098] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

[0099] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Enzyms SIRT1, eines Mitglieds der humanen Sirtuinenzymfamilie.

35 **[0100]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

[0101] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

[0102] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

40 **[0103]** Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

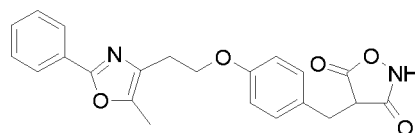
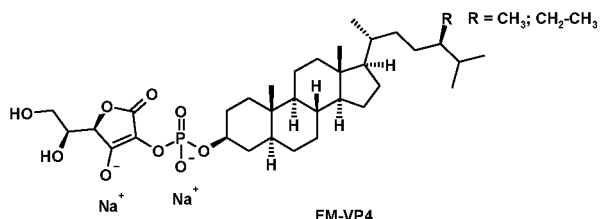
[0104] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

[0105] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Diphenylazetidinonderivat, wie z.B. in US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben.

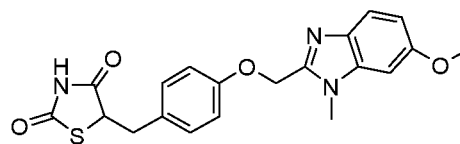
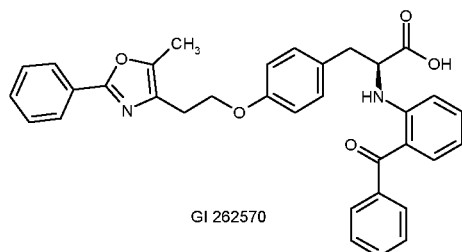
[0106] Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

[0107] Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

5



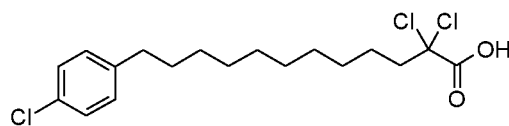
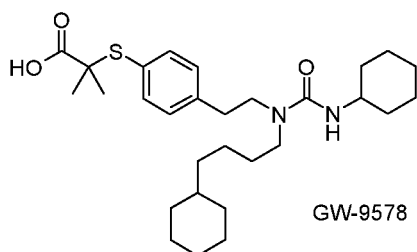
10



Rivoglitazone

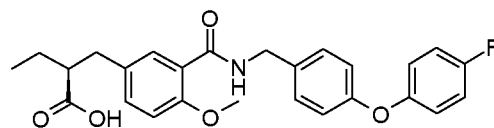
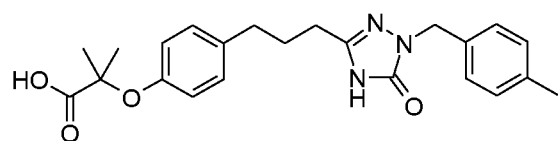
15

20



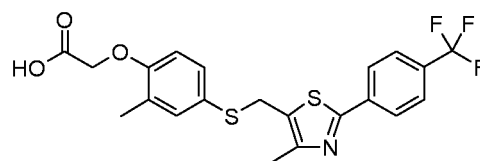
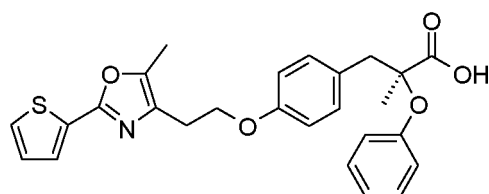
25

30



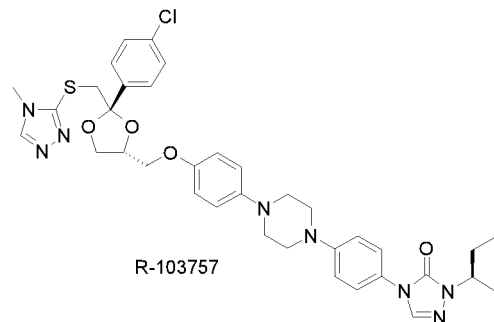
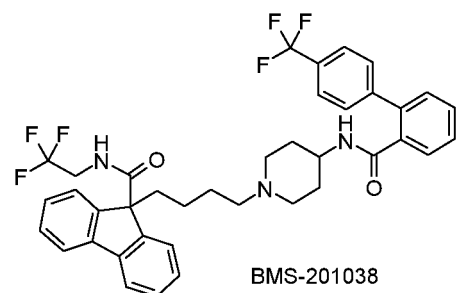
35

40

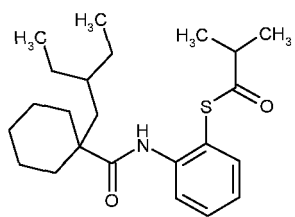


45

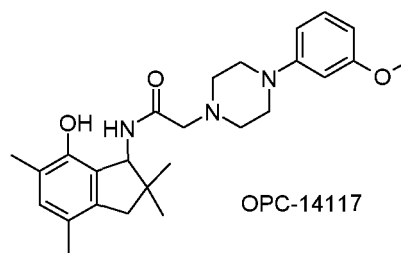
50



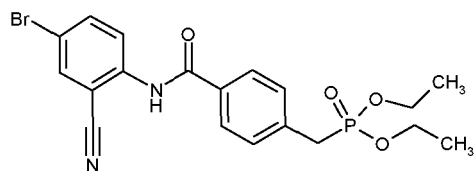
55



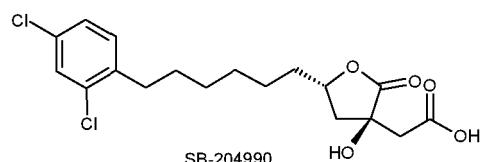
JTT-705



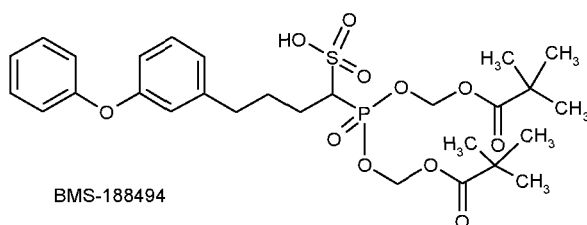
OPC-14117



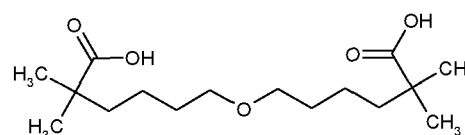
NO-1886



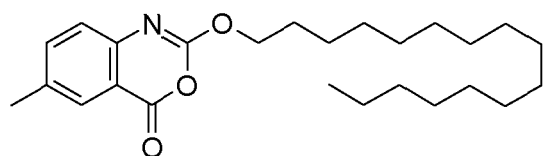
SB-204990



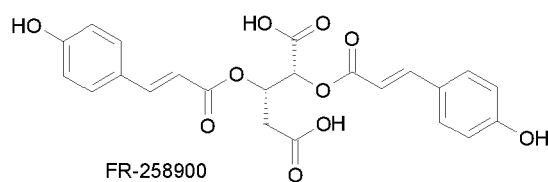
BMS-188494



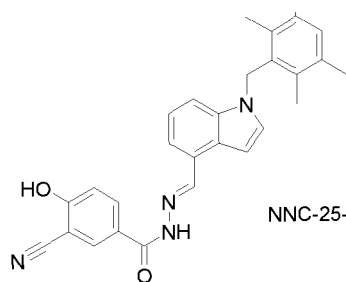
CI-1027



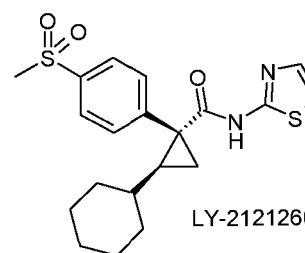
ATL-962



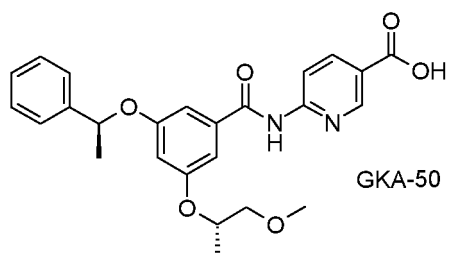
FR-258900



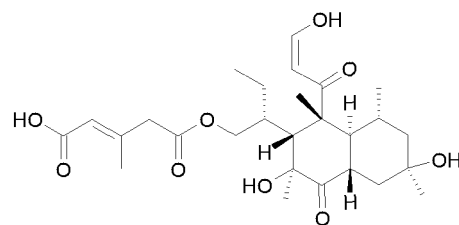
NNC-25-2504



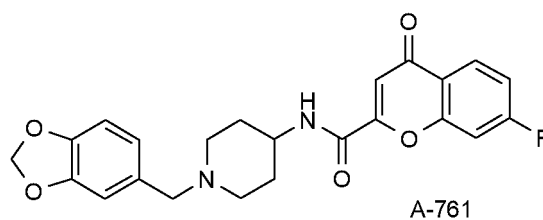
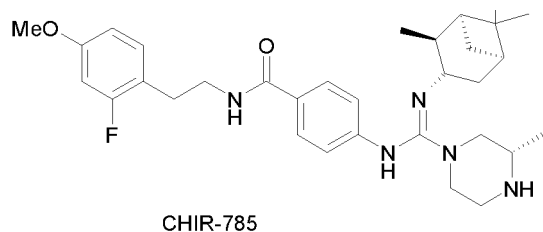
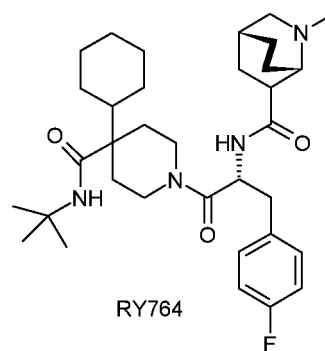
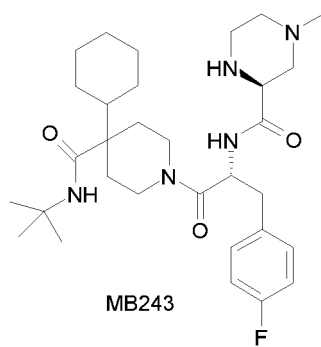
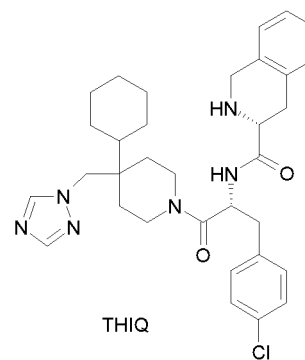
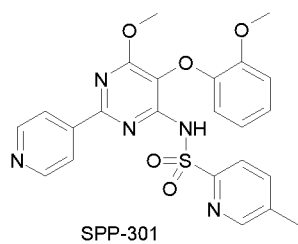
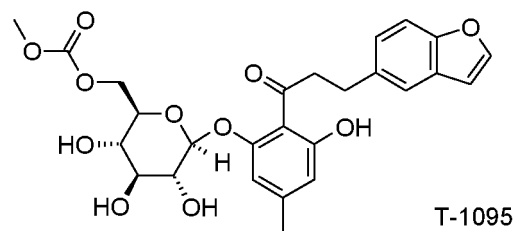
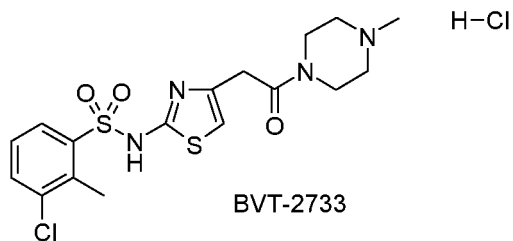
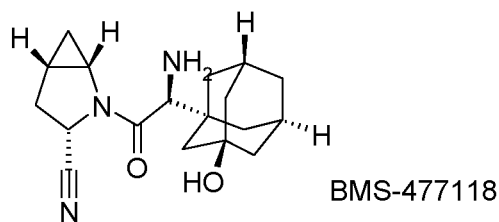
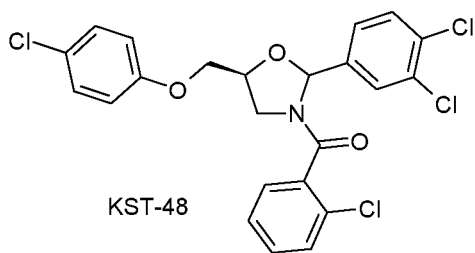
LY-2121260

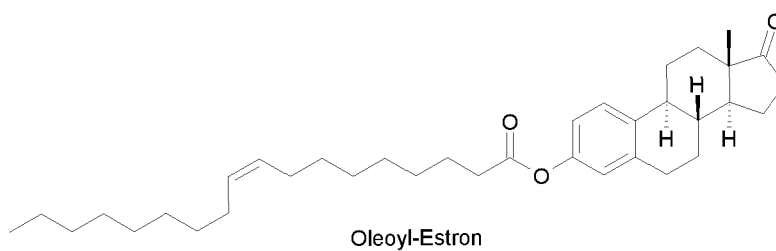
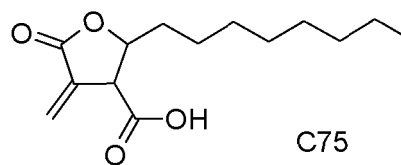
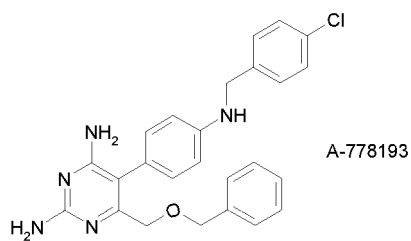
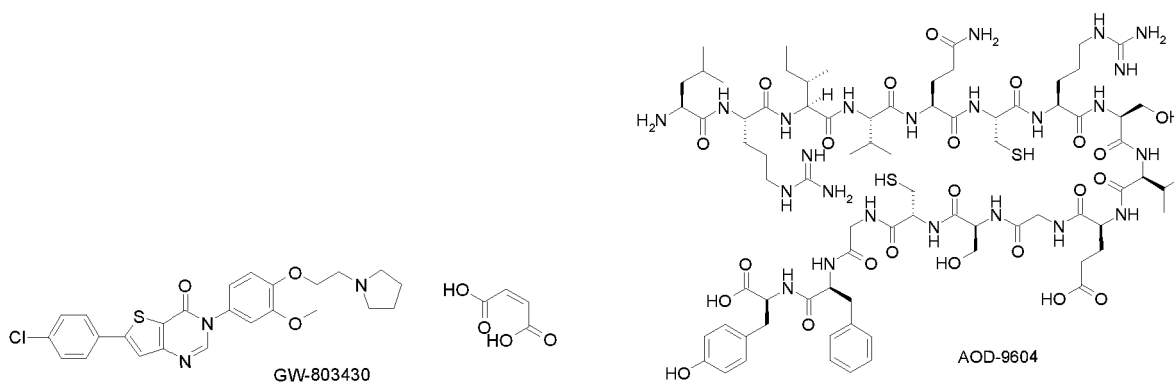
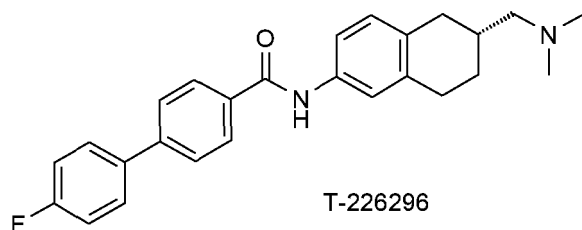
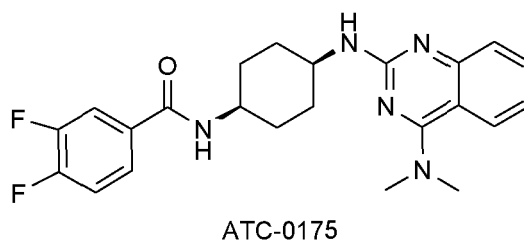
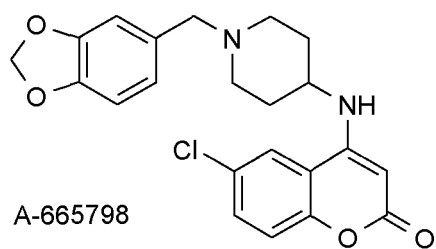


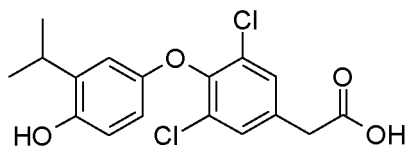
GKA-50



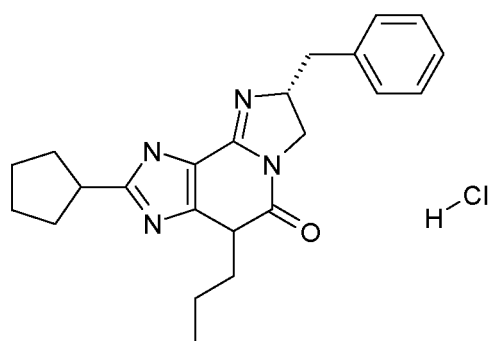
FR-225654



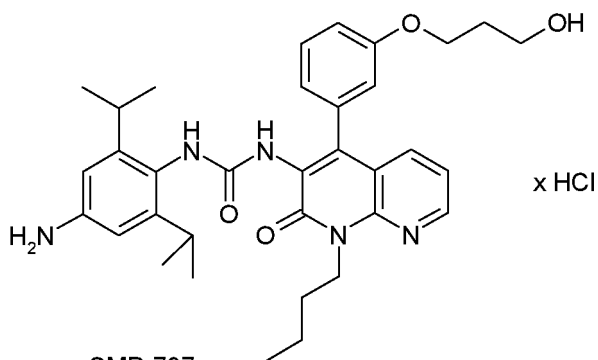




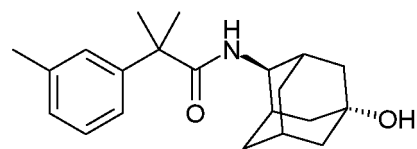
KB-2115



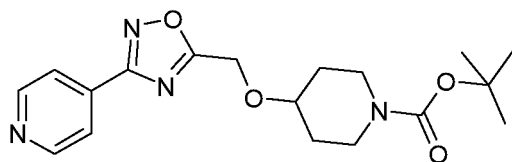
KCP-265



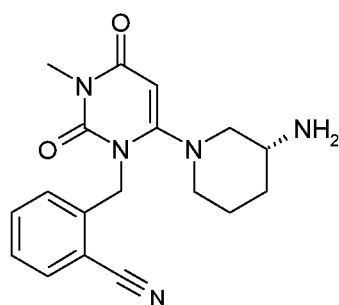
SMP-797



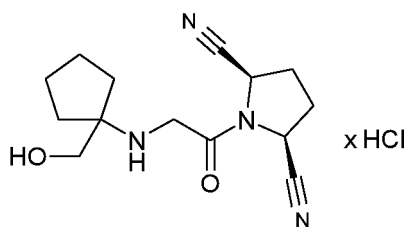
JNJ-25918646



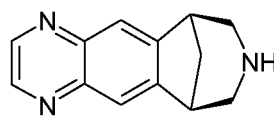
PSN-632408



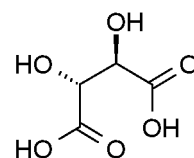
SYR-322

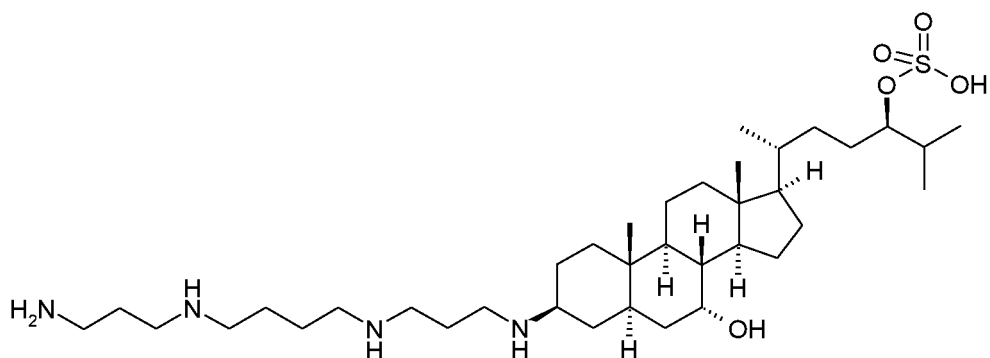


DP-893

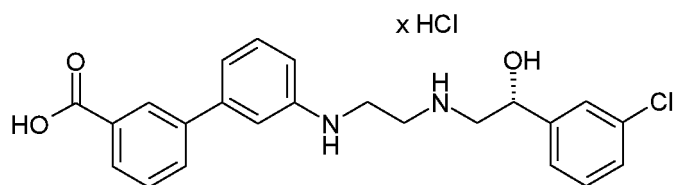


Varenicline Tartrat

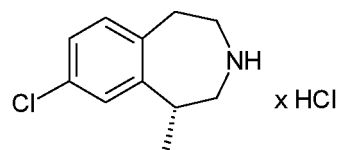




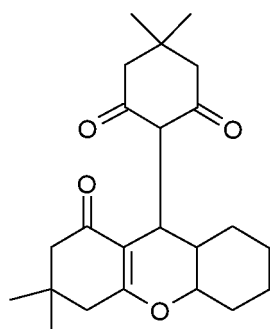
Trodusquemine



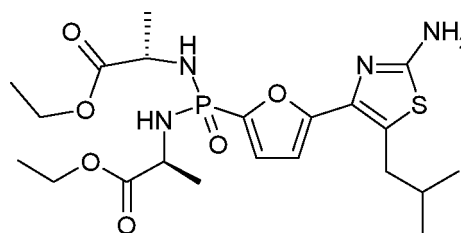
Solabegron



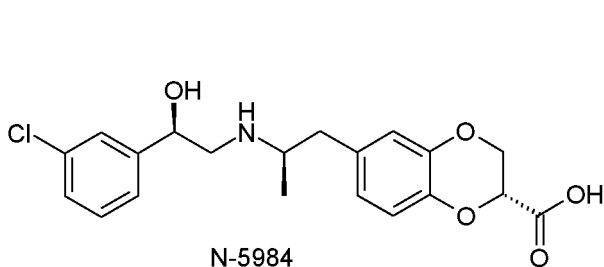
Lorcaserin Hydrochlorid



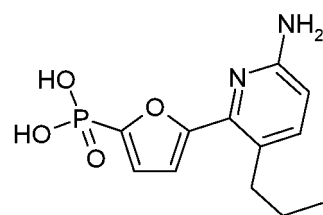
L-152804



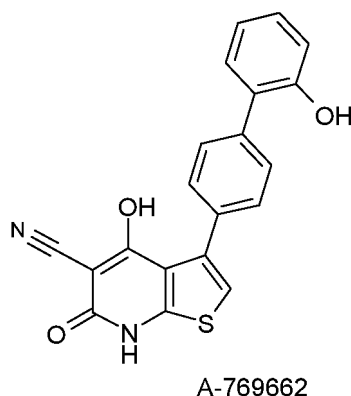
MB-06322



N-5984



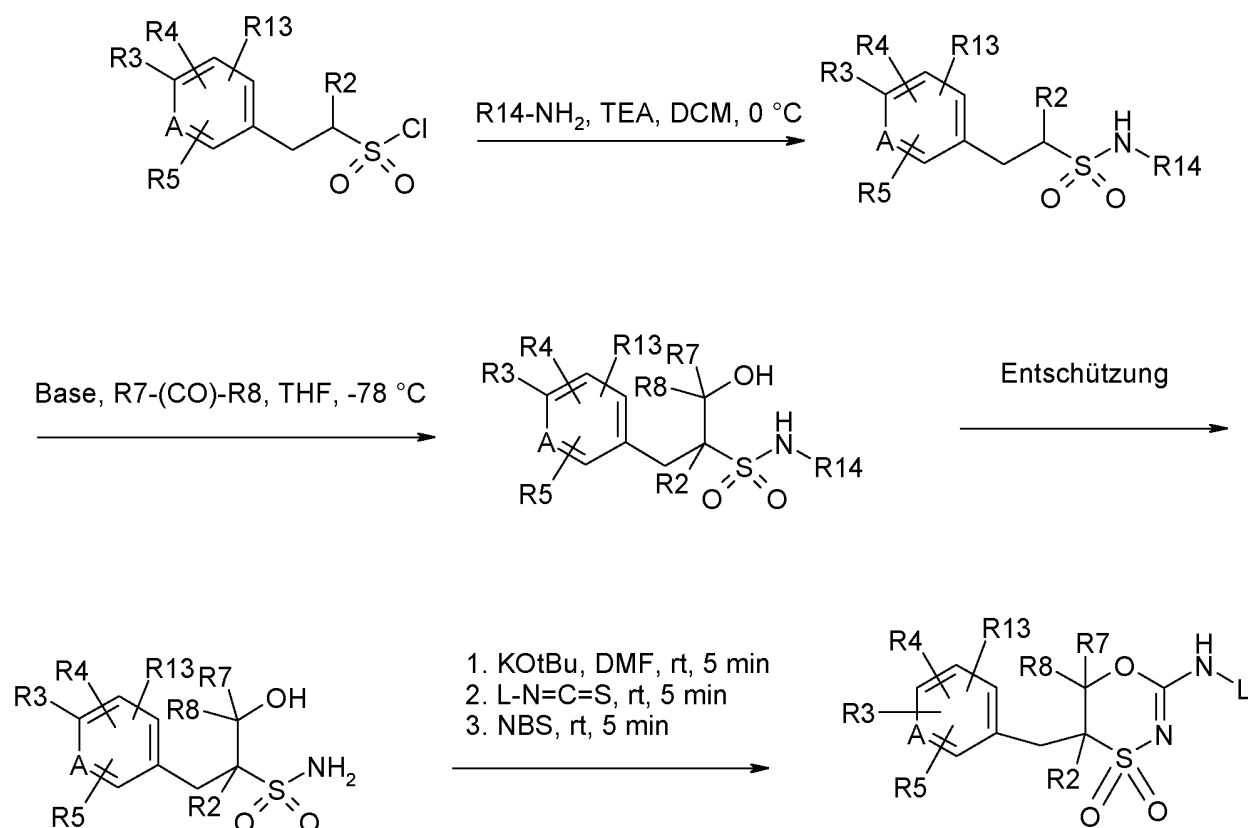
MB-07803



Beispiele

[0108] Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

[0109] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können mit Hilfe von im Prinzip bekannten Reaktionen hergestellt werden. Beispielsweise wurden die Verbindungen nach folgenden allgemeinen Reaktionsschemata erhalten.



[0110] Aus einem mit Benzyl- oder Heteromethylen- sowie R2 substituierten Methansulfonsäurechlorid wird durch die Reaktion mit einem geeigneten Amin und Triethylamin (TEA) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Dichlormethan (DCM) ein entsprechend substituiertes und mit R14 (z.B. Boc, Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl) geschütztes Methansulfonsäureamid hergestellt. Durch Behandlung mit einer geeigneten Base (z.B. Methyllithium) kann bei tiefer Temperatur dann ein Dianion erzeugt werden, das mit einem Keton (z.B. R7-(CO)-R8) oder einem Aldehyd (z.B. R7-CHO) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Tetrahydrofuran (THF) zum mit R14 geschützten Hydroxysulfonamid umgesetzt wird. Durch Entschützung von R14 (z.B. bei einer Boc-Gruppe oder einer 2,4-Dimethoxybenzylgruppe durch Säurebehandlung oder bei einer Benzylgruppe durch Hydrierung) entsteht das freie Hydroxysulfonamid. Die Umsetzung des so erhaltenen Hydroxysulfonamids mit Base und einem Isothiocyanat (L-N=C=S) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Dimethyl-

formamid (DMF) sowie nachfolgendem oxidativen Ringschluss mit N-Bromsuccinimid (NBS) liefert die gewünschten 4,4-dioxo-oxathiazine.

[0111] In den Fällen, in denen funktionelle Gruppen (z.B. eine Hydroxylgruppe) in geschützter Form (z.B. benzylgeschützt oder als Ester) eingebracht werden, werden diese am Schluss der Synthese durch ein geeignetes Verfahren (z.B. Hydrierung oder Reduktion) freigesetzt.

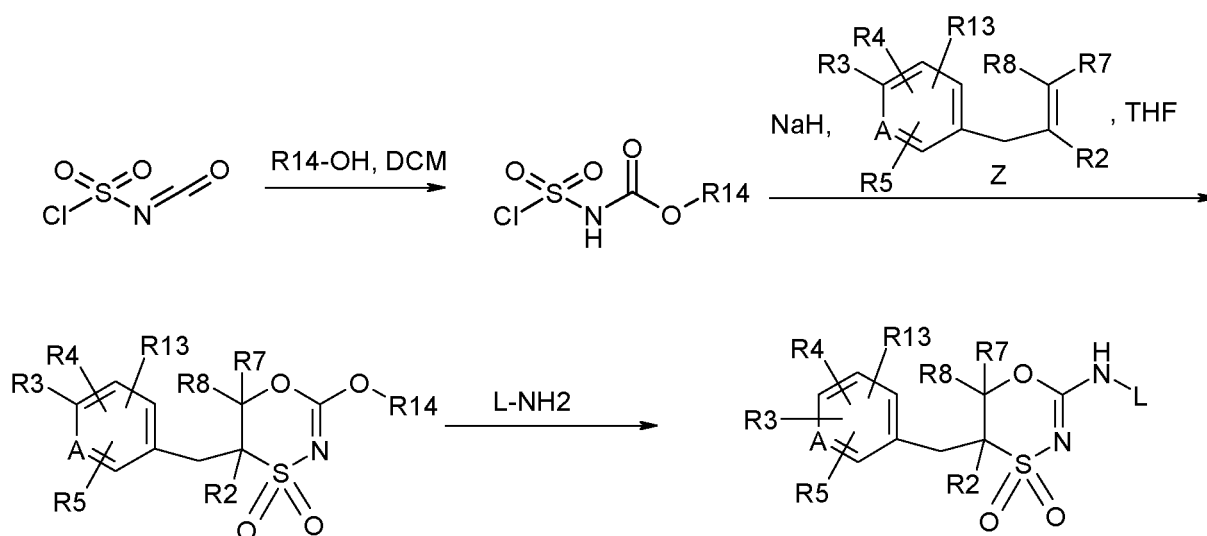
[0112] Die verwendeten Isothiocyanate werden durch die Reaktion eines primären Amins mit Thiocarbonyldiimidazol erhalten, wobei eventuell vorhandene störende funktionelle Gruppen, z.B. Hydroxylgruppen mit geeigneten Schutzgruppen, z.B. Silylether blockiert werden. Die Schutzgruppen werden am Ende der Sequenz durch geeignete Verfahren entfernt, z.B. Silylgruppen durch Behandlung mit methanolischer Salzsäure.

[0113] In den Fällen, in denen während der Synthese Diastereomere oder Racemate entstehen, können diese durch präparative HPLC voneinander getrennt werden.

[0114] Einige der eingesetzten primären Amine sind kommerziell erhältlich.

[0115] 4-Fluoro-bicyclo[2.2.2]octan-1-amin kann hergestellt werden wie in der Literatur beschrieben (JOC 1982, 47, 1952-7).

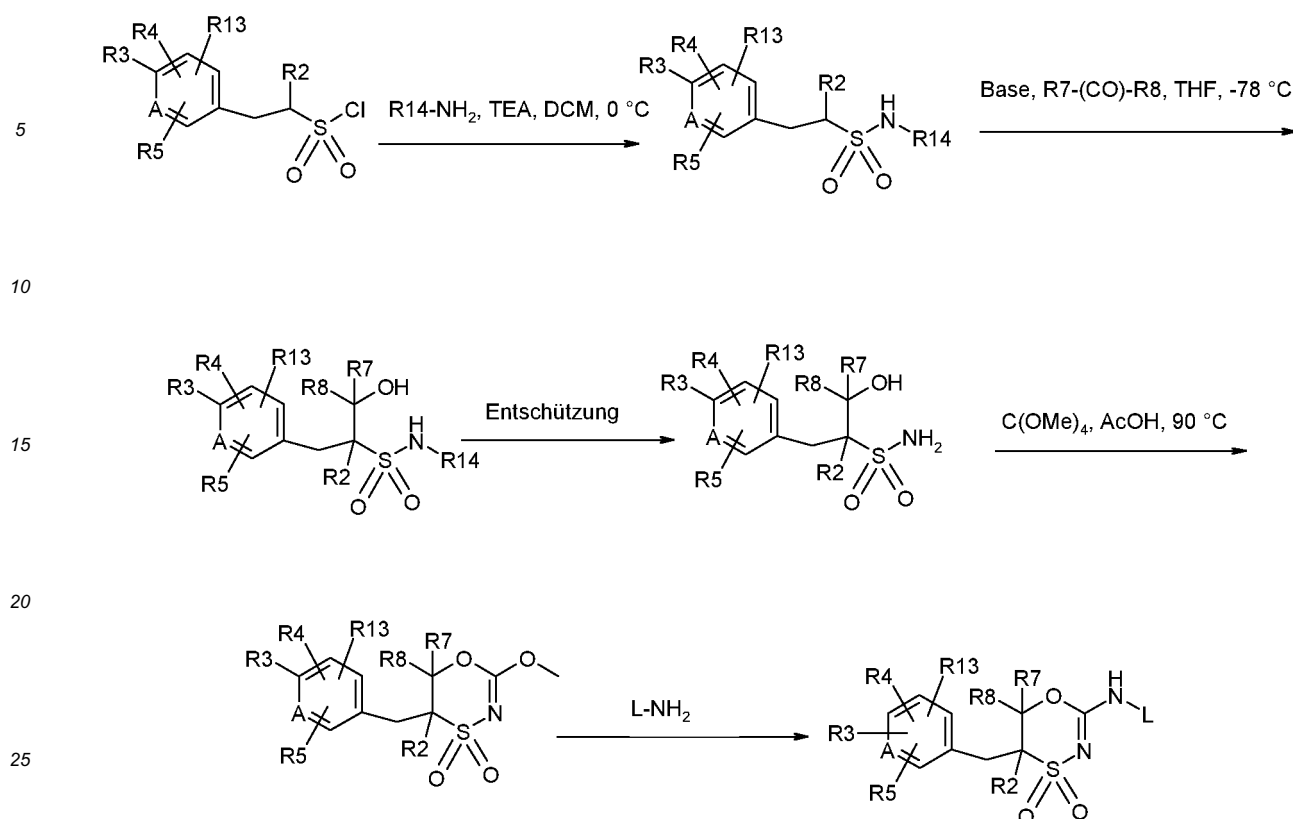
[0116] Andere erfindungsgemäße Verbindungen können auf weiteren Wegen erhalten werden, die im folgenden Schema beispielhaft skizziert sind.



[0117] In Analogie zu einem literaturbekannten Verfahren (JACS 1972, 94, 4386-7) wird Chrosulfonylisocyanat mit einem Alkohol (R14-OH, z.B. Methanol) umgesetzt, wobei ein entsprechendes Carboalkoxysulfamoylchlorid entsteht (z.B. Carbomethoxysulfamoylchlorid). Dieses wird mit Natriumhydrid deprotoniert und die nach Chloridabspaltung entstehende Zwischenstufe (z.B. Methyl-N-Sulfonylurethan) wird in einer 2+4-Cycloaddition mit einem geeigneten Alken der Formel Z zum alkoxysubstituierten (z.B. methoxysubstituierten) 4,4-Dioxooxathiazins umgesetzt. Die Alkoxygruppe (-O-R14) wird nun in einem geeigneten Lösemittel (z.B. Dichlormethan) durch ein Amin (L-NH₂) ersetzt, wobei die gewünschten 4,4-Dioxooxathiazine entstehen.

[0118] In den Fällen, in denen während der Synthese Diastereomere oder Racemate entstehen, können diese durch präparative HPLC voneinander getrennt werden.

[0119] Andere erfindungsgemäße Verbindungen können auf weiteren Wegen erhalten werden, die im folgenden Schema beispielhaft skizziert sind.



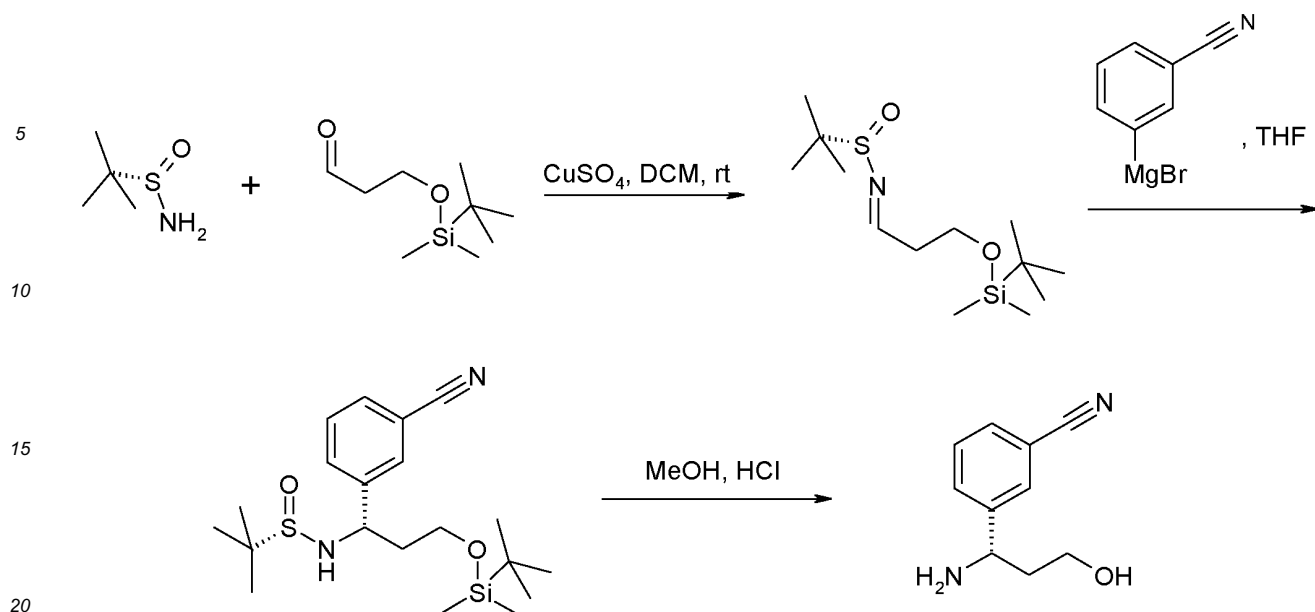
[0120] Aus einem mit Benzyl- oder Heteromethylen- sowie R2 substituierten Methansulfonsäurechlorid wird durch die Reaktion mit einem geeigneten Amin und Triethylamin (TEA) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Dichlormethan (DCM) ein entsprechend substituiertes und mit R14 (z.B. Boc, Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl) geschütztes Methansulfonsäureamid hergestellt. Durch Behandlung mit einer geeigneten Base (z.B. Methylolithium) kann bei tiefer Temperatur dann ein Dianion erzeugt werden, das mit einem Keton (z.B. R7-(CO)-R8) oder einem Aldehyd (z.B. R7-CHO) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Tetrahydrofuran (THF) zum mit R14 geschützten Hydroxysulfonamid umgesetzt wird. Durch Entschützung von R14 (z.B. bei einer Boc-Gruppe oder einer 2,4-Dimethoxybenzylgruppe durch Säurebehandlung oder bei einer Benzylgruppe durch Hydrierung) entsteht das freie Hydroxysulfonamid. Die Umsetzung des so erhaltenen Hydroxysulfonamids mit Orthokohlensäuretetramethylester liefert methoxysubstituierte 4,4-Dioxooxathiazine. Die Methoxygruppe (-O-CH₃) wird nun in einem geeigneten Lösemittel (z.B. Dichlormethan) durch ein Amin (L-NH₂) ersetzt, wobei die gewünschten 4,4-Dioxooxathiazine entstehen.

[0121] In den Fällen, in denen funktionelle Gruppen (z.B. eine Hydroxylgruppe) in geschützter Form (z.B. benzylgeschützt oder als Ester) eingebracht werden, werden diese am Schluss der Synthese durch ein geeignetes Verfahren (z.B. Hydrierung oder Reduktion) freigesetzt.

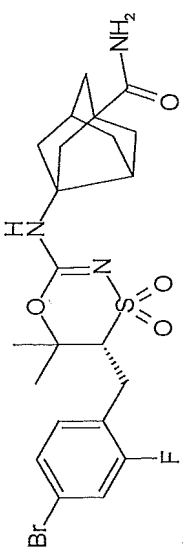
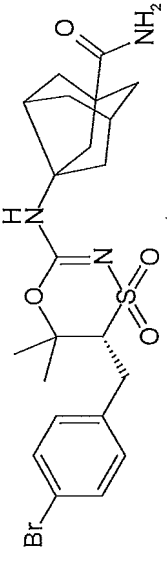
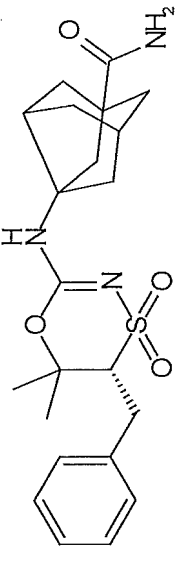
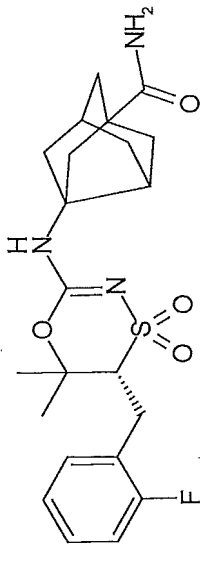
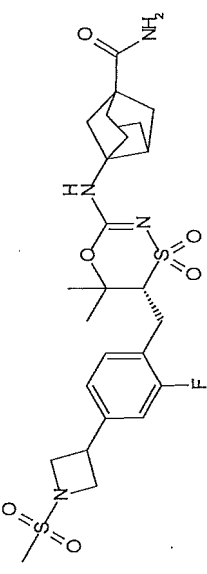
[0122] Falls das entstehende Molekül eine Halogenaryleinheit beinhaltet, kann das Halogen durch gängige metallkatalysierte Kupplungsverfahren ersetzt werden. So kann z.B. ein Bromid mit Hilfe einer Suzuki-Reaktion oder eine Sonogashira-Reaktion oder einer palladiumkatalysierten Aminierung weiter umgesetzt werden. Weiterhin lassen sich in einigen Fällen einfache Syntheseschritte anschließen, so kann z.B. eine Dreifachbindung zur Einfachbindung hydriert werden oder ein Bocgeschütztes Amin kann entschützt und anschließend alkylt werden.

[0123] Einige der verwendeten Amine sind kommerziell erhältlich oder können durch literaturbekannte Verfahren hergestellt werden.

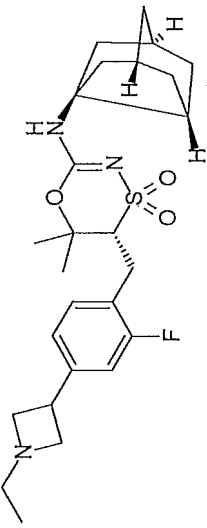
[0124] Andere der verwendeten primären Amine wurden hergestellt wie im folgenden Schema beispielhaft skizziert ist.



[0125] Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Tabelle 1:

Beispiel	CHEMIE	Methode	Retentionszeit	Molgewicht (g/mol)	Name
1		A	1	528.4	3a-[(R)-5-(4-Brom-2-fluoro-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *
2		A	0.987	510.4	3a-[(R)-5-(4-Brom-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *
3		A	0.912	431.5	3a-[(R)-5-Benzyl-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *
4		A	0.921	449.5	3a-[(R)-5-(2-Fluor-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *
5		A	1.102	582.7	3a-[(R)-5-[2-Fluor-4-(1-methanesulfonyl-azetidin-3-yl)-benzyl]-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *

(fortgesetzt)

Beispiel	CHEMIE	Methode	Retentionszeit	Molgewicht (g/mol)	Name
6		A	0.916	526.1	{(R)-5-[4-(1-Ethyl-azetidin-3-yl)-2-fluorbenzyl]-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-1,4,3-oxathiazin-2-yl} -(2R,3aS,5S,6aS)-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl-amin *

* Diastereomeren Gemisch

Chromatographie-Methoden:

Methode A

[0126]

Säule: YMC J'spere ODS H80, 80 Å, S-4 µm, 20x2,1 mm

Laufmittel: 0 min 90 % H₂O (0,05 % TFA) - 1,9 min 95 % Acetonitril - 2,4 min 95 % Acetonitril - 2,45 min 10% Acetonitril (30 °C, Fluß 1 ml / min)

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Enzymatischer 11beta-HSD1 Test:

[0127] Zum Messen der Wirkung der Verbindungen wurde ein auf SPA basierendes Nachweisverfahren (Solly *et al.* 2005) angewendet. Zunächst wurden 20 µl der humanen 11β-HSD1-Mikrosomenfraktion (0,2 µg Protein), zubereitet in 50 mM HEPES, 0,1% BSA (w/v), in eine Platte mit 384 Vertiefungen gegeben. Die Testverbindungen (0,09 µl) wurden in 100% DMSO auf die Assayplatte übertragen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 µl [1,2-³H] Cortison (0,1 µCi/100 mM) in Assaypuffer mit 25 mM HEPES, 100 mM KCl, 5 mM NaCl, 2 mM MgCl₂ und 0,25 mM NADPH gestartet. Die Platte wurde 1 Stunde lang bei 37°C geschüttelt. Gleichzeitig wurde eine Stopplösung mit 20 mg/ml SPA-PVT-Perlen, 1,6 mg/ml monoklonalem Cortisol-Antikörper und 0,01 mM SSR110887 (Inhibitor aus dem Biovitrium-Patent) in 50 mM HEPES, 1 M NaCl und 1 M KCl bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurden in alle Vertiefungen jeweils 25 µl der Stopplösung gegeben. Die Platte wurde 1 weitere Stunde lang sanfte bei Raumtemperatur geschüttelt und dann 1 min bei 500 g_{av} zentrifugiert, damit sich die SPA-Perlen absetzen konnten. Die Platte wurde dann in einem Wallac-1450-Microbeta-Gerät mit einem Standard-SPA-Programm gelesen (1 min Zählzeit/Vertiefung). Die Vergleichsverbindung war Glycyrrhetinsäure.

[0128] Protein und radioaktives Substrat wurden mit einem Biomek FX-Gerät (Beckman Coulter) zur Handhabung von Flüssigkeiten dispensiert. Die Testverbindungen wurden mit einem mit einem 90-nl-Pin-Tool ausgestatteten Cybi-Well (CyBio) zugesetzt.

[0129] Lit.: Solly S, Mundt SS, Zokian HJ, Juy-Fang Ding G, Hermanowski-Vosatka A, Strulovici B and Zheng W. High-throughput screening of 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in scintillation proximity format. *Assay Drug Dev Technol* 2005;3:377-384.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

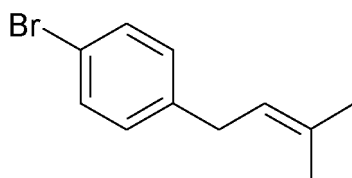
Beispiel	IC ₅₀ (nM)
1	
2	
3	
4	
5	
6	3

[0130] Aus den Messdaten ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I 11beta-HSD1 (11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1) inhibieren und dadurch gut zur Behandlung von Hyperglykämie, Insulin Resistenz, Diabetes, Adipositas, Lipidstoffwechselstörungen, und anderen Erkrankungen geeignet sind.

[0131] Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten: Experimenteller Teil:

1-Brom-4-(3-methyl-but-2-enyl)-benzen

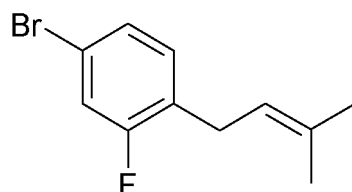
[0132]



[0133] Zimmermann, H. et al. Journal of Organic Chemistry 49; 17; 1984; 3069-3083.

4-Brom-2-fluor-1-(3-methyl-but-2-enyl)-benzen

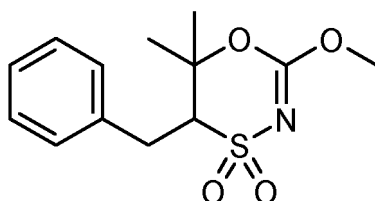
[0134]



[0135] In einem trockenen, mit Argon durchspülten Kolben, wurde 1-Brom-3-fluor-4-iodbenzol (25 g) in THF (280 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf -20 °C gebracht. Anschließend wurde Isopropylmagnesiumchlorid (50 ml, 2N) langsam zugetropft, bei -40 °C 30 Minuten gerührt, dann 1-Brom-3-methyl-2-buten (14,8 g) und Kupfer(I)iodid (3,15 g) zugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung (50 ml) gequenchst, die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen (3 x 50 ml) und mit der organischen Phase vereinigt. Die organische Lösung wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde bei 0.1 mbar und 47 °C destilliert. Man erhielt so 17,8 g 4-Brom-2-fluor-1-(3-methyl-but-2-enyl)-benzen. Die Charakterisierung erfolgte über NMR

5-Benzyl-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid

[0136]



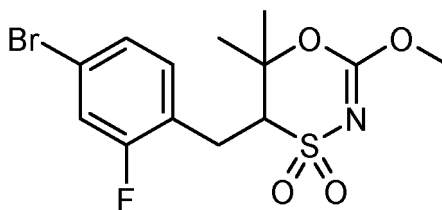
[0137] Chlorsulfonylisocyanat (4.2 g) wurden in Dichlormethan vorgelegt und unter Eiskühlung Methanol (1.2 ml) zugetropft. Anschließend wurde 10 Minuten gerührt und dann im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Nach Zugabe von THF (30 ml) wurde der Ansatz auf -78 °C abgekühlt und unter Argon mit Natriumhydrid versetzt (heftige Gasentwicklung). Die Kühlung wurde entfernt und (3-Methyl-but-2-enyl)-benzen (4.34 g) wurden in einer Portion zugegeben und dann der Ansatz auf 35 °C erwärmt. Nach 30 Minuten wurde das THF entfernt, der Rückstand mit Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (3 x 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das Rohprodukt (7.07 g) wurde mit präparativer HPLC gereinigt.

[0138] Man erhielt so das Produkt (0.29 g) mit dem Molekulargewicht 283.3 g / mol (C₁₃H₁₇NO₄S), MS (ESI): (M+H⁺) 284 g / mol.

[0139] Auf gleiche Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

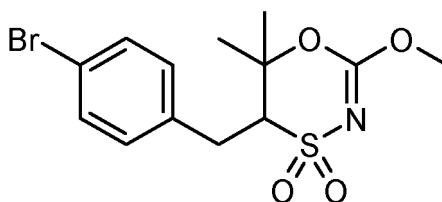
5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid

[0140]



5-(4-Brom-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid

[0141]



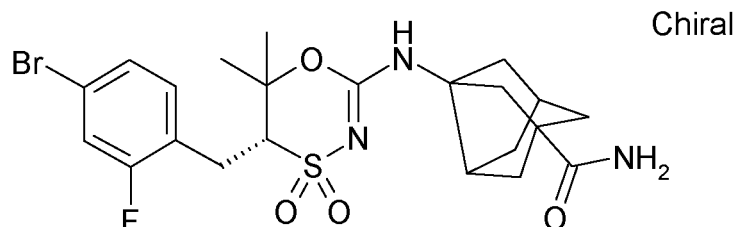
[0142] Die Trennung in die Enantiomere erfolgte mit HPLC:

HPLC Column: OJ-H / 77 250 x 4,6 mm; Flowrate 1,0 ml / min; Temperature 30 °C; Eluent: Ethanol + 0,1 % TFA

[0143] Retentionszeiten für z. B. R-5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid 6,65 min und für S-5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid 9,27 min.

3a-[(R)-5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

[0144]

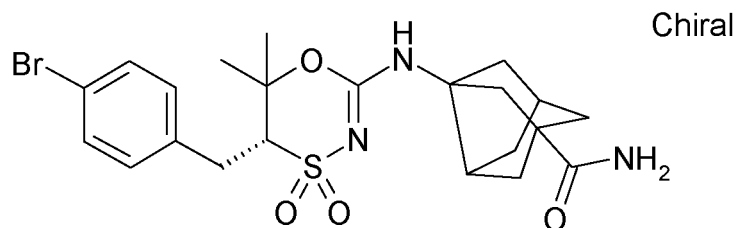


[0145] 3a-Amino-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid (58 mg) und 5-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid (110 mg) wurden in Methylenchlorid gelöst und 16 h bei 35 °C gerührt. Dabei wurde das Lösungsmittel evaporiert. Reinigung erfolgte mit präparativer HPLC. Man erhielt so das Produkt (84 mg) mit dem Molekulargewicht 528.5 g / mol ($C_{22}H_{27}BrFN_3O_4S$), MS (ESI): (M+H+) 529.5 g / mol.

[0146] Auf die gleiche Weise erhielt man folgende Produkte:

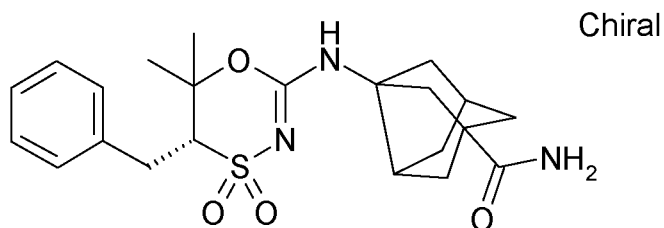
3a-[(R)-5-(4-Brom-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

[0147]



10 3a-((R)-5-Benzyl-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino)-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

[0148]



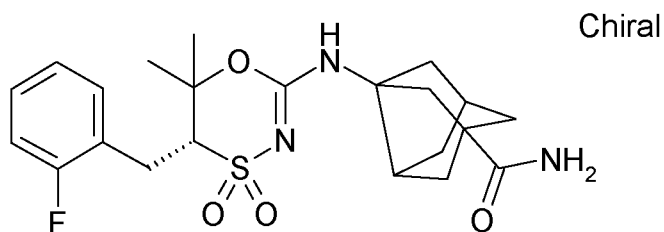
20

[0149] 3a-[(R)-5-(4-Brom-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid (80 mg) wurde in Ethanol gelöst und in Gegenwart von Palladium auf Kohle (10 %) 30 min in Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Die Lösung wurde filtriert und konzentriert. Die Reinigung erfolgte mit präparativer HPLC. Man erhielt so das Produkt (33 mg) mit dem Molekulargewicht 431.5 g / mol ($C_{22}H_{29}N_3O_4S$), MS (ESI): (M+H+) 432.5 g / mol.

[0150] Auf die gleiche Weise erhielt man folgende Produkte:

30 3a-[(R)-5-(2-Fluor-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

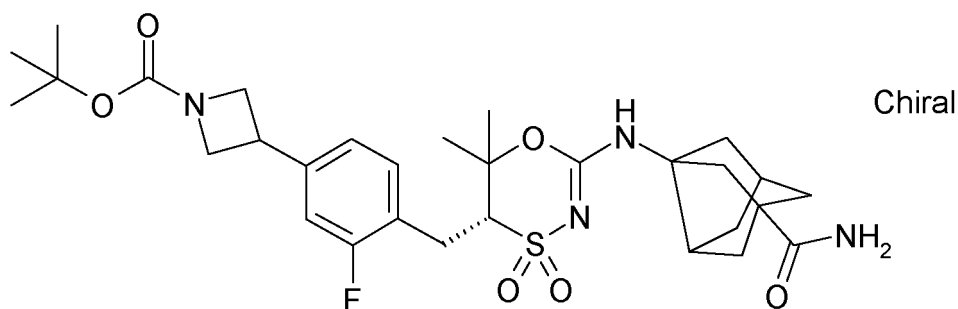
[0151]



40

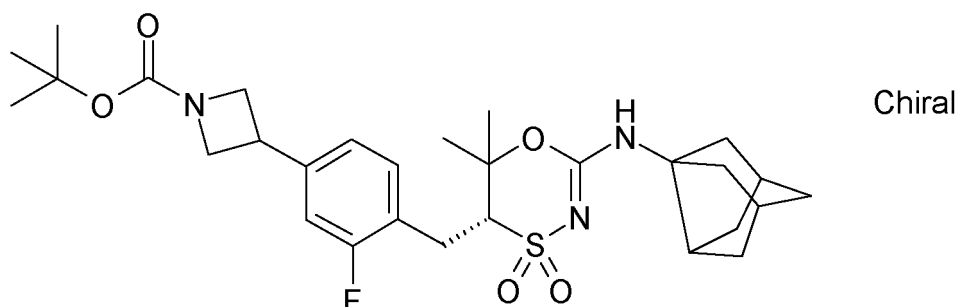
45 3-{4-[(R)-2-(2-Carbamoyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-ylamino)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl]-3-fluor-phenyl}-azetidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

[0152]



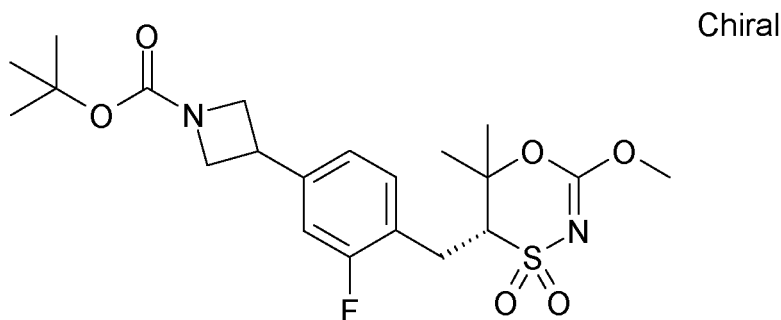
3-[3-Fluor-4-[(R)-2-(hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-ylamino)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl]-phenyl]-azetidin-1-carbonsäure tert-butyl ester

[0153]



3-[3-Fluor-4-((R)-2-methoxy-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl)-phenyl]-azetidin-1-carbonsäure-tert-butyl ester

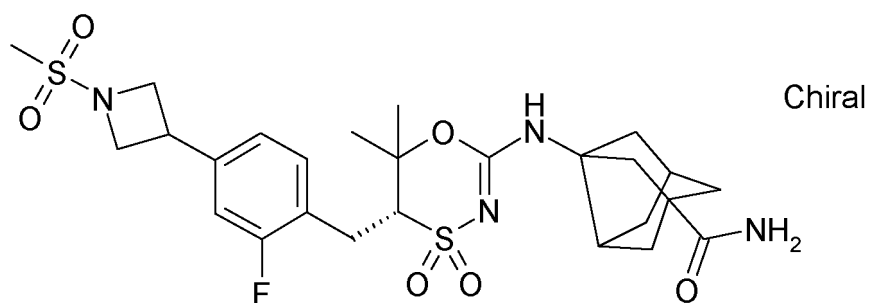
[0154]



[0155] Zinkstaub (252 mg) wurde in DMA (0.5 ml) suspendiert und auf 65 °C erhitzt. Anschließend wurde Trichlormethylsilan (27 mg) und Dibrommethan (34 mg) zugegeben und 30 min bei 65 °C gerührt. Dann wurde 1-BOC-3-iod-azetidin (465 mg) in 0.5 ml DMA tropfenweise zugegeben und weitere 30 min gerührt. (R)-5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid (250 mg) wurde in 1 ml gelöst und zur warmen Lösung zugetropft und weitere 30 min bei 65 °C gerührt. Kupfer(I)iodid (25 mg) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (53 mg) werden zugegeben und die Suspension für 1 Stunde auf 85 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde über eine Membran filtriert. Die Lösung wurde über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt (91 mg) mit dem Molekulargewicht 456.5 g / mol ($C_{21}H_{29}FN_2O_6S$), MS (ESI): (M-Buten+H⁺) 401.5 g/mol.

3a-[(R)-5-[2-Fluor-4-(1-methanesulfonyl-azetidin-3-yl)-benzyl]-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

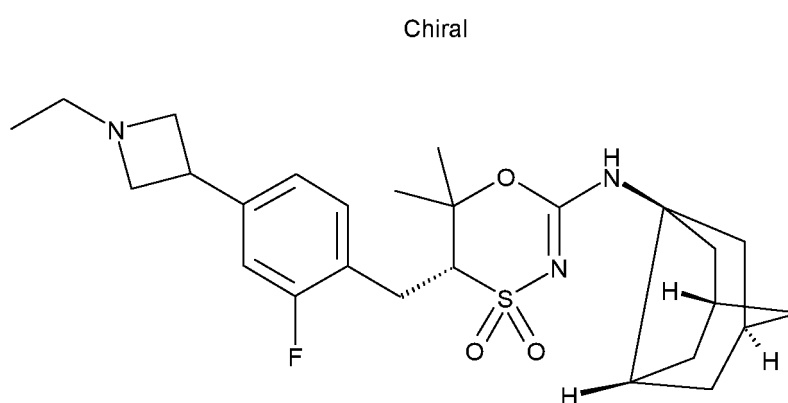
[0156]



[0157] 3-{3-Fluor-4-[(R)-2-(hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-ylamino)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl]-phenyl}-azetidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (27 mg) wurden in Methylenchlorid (1 ml) gelöst und mit TFA (0.1 ml) versetzt. Die Lösung wurde für 1 Stunde auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid (2 ml) aufgenommen und mit Hünigbase und Methylsulfonylchlorid versetzt. Die Mischung wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt (3 mg) mit dem Molekulargewicht 582.7 g / mol ($C_{26}H_{35}FN_4O_6S_2$), MS (ESI): (M+H⁺) 583.2 g / mol.

{(R)-5-[4-(1-Ethyl-azetidin-3-yl)-2-fluor-benzyl]-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-yl}-(2R,3aS,5S,6aS)-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl-amin

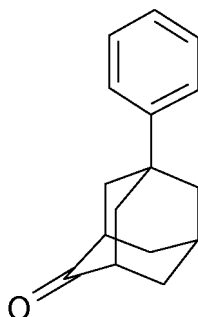
[0158]



[0159] 3-{3-Fluor-4-[(R)-2-(hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-ylamino)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl]-phenyl}-azetidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (80 mg) wurden in Methylenchlorid (1 ml) gelöst und mit TFA (0.1 ml) versetzt. Die Lösung wurde für 1 Stunde auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethanol (5 ml) aufgenommen, mit Acetaldehyd (25 mg) und Natriumcyanoborhydrid (25 mg) versetzt und ca. 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt (45 mg) mit dem Molekulargewicht 526.1 g / mol ($C_{26}H_{36}FN_3O_3S$), MS (ESI): (M+H⁺) 527.1 g / mol.

5-Phenyl-adamantan-2-on

[0160]

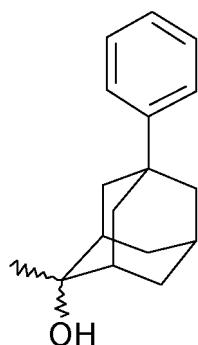


[0161] WO2007/113634A1 zeigt die chemische Umsetzung, allerdings wurde die Aufarbeitung (Kristallisation) optimiert. Die Umsetzung liefert das Produkt so in größerer Reinheit bei vergleichbarer Ausbeute.

[0162] (3R,7R)-5-Hydroxy-adamantan-2-on (25 g) wurde in Benzol (200 ml) gelöst. Trifluormethansulfonsäure (13.1 ml) wurde so zugegeben, dass die Reaktion bei Raumtemperatur rührte. Anschließend wurde die Reaktion am Rückfluss gerührt. Nach erneuter Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (2 ml) wurde die Reaktion erneute am Rückfluss gerührt. Nach Zugabe von tert-Butylmethylether wurde mehrmals mit Wasser gewaschen. Die resultierende Lösung wurde nach Filtration vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde in n-Heptan aufgenommen, heiß filtriert und dann kristallisiert. Man erhielt 5-Phenyl-adamantan-2-on (26.9 g) als weißen Feststoff.

2-Methyl-5-phenyl-adamantan-2-ol

[0163]

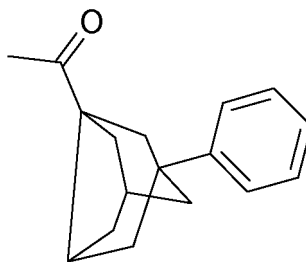


[0164] Eine Herstellung ist in WO2007/113634A1 beschrieben. Die hier benutzte Methode ist sicherer, da der direkte Umgang mit Methylmagnesiumbromid / chlorid vermieden wird. Das Grignard-Reagenz wird in-situ gebildet. Dies erleichtert größere Ansätze (im Labormaßstab) erheblich.

[0165] 5-Phenyl-adamantan-2-on (301 g) wurde in einem Gemisch von THF (4.25 l) und tert-Butylmethylether (850 ml) gelöst. Nach Zugabe von Iodmethan (566 g) wurde Magnesium (97 g) zugegeben. Die Reaktion rührte anschließend bis zum vollständigen Umsatz, wobei eine Temperatur von 55°C nicht überschritten wurde. Nach vollständigem Umsatz wurde mit tert-Butylmethylether (31) und Wasser (300 ml) verdünnt. Durch Zugabe von Salzsäure (32%ig) wurde ein pH-Wert von pH2 eingestellt. Nach erneuter Wasserzugabe und anschließender Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser extrahiert. Die org. Lösung wurde mit Aktivkohle geklärt und anschließend im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 2-Methyl-5-phenyl-adamantan-2-ol (312.2 g) als Öl.

1-(2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-ethanon

[0166]

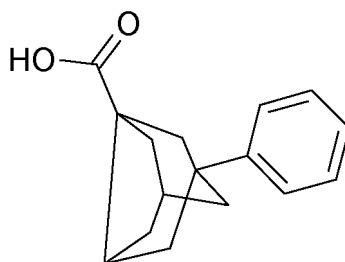


[0167] Die Umsetzung ist in WO2007/113634A1 mit schlechterer Ausbeute (59% vs 98%) beschrieben.

[0168] Eine Lösung von 2-Methyl-5-phenyl-adamantan-2-ol (300 g) in THF (710 ml) und Essigsäure (160 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung (8.3%, 3330 ml) von Natriumhypochlorid in Wasser gegeben. Nach Zugabe von n-Tetrabutylammoniumiodid (25.6 g) wurde innerhalb von 90 Minuten auf 25°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz und Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach vollständigem Einengen der org. Phase wurde der Rückstand in Methanol (525 ml) aufgenommen. Es wurde Kaliumhydroxid (82 g) zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von tert-Butylmethylether wurde mehrmals mit Wasser gewaschen. Die org. Lösung wurde mit Aktivkohle geklärt und im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 1-(2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-ethanon (320 g) als Öl.

2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-carbonsäure

[0169]

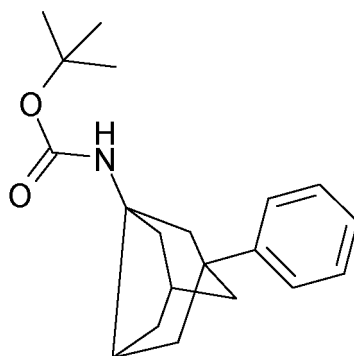


[0170] Die Umsetzung ist in WO2007/113634A1 mit schlechterer Ausbeute (64% vs 89%) beschrieben.

[0171] Zu einer auf -22°C gekühlten Lösung von Natriumhydroxid (724 g) in Wasser (4.8 l) wurde Dioxan (1.8 l) gegeben. Brom (578 g) wurde so in diese Lösung dosiert, dass eine Temperatur von -15°C nicht überschritten wurde. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 1-(2-Phenyl-hexahydro-2,5-methano-pentalen-3a-yl)-ethanon (290 g) in Dioxan (600 ml) dosiert und man ließ die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmen. tert-Butylmethylether wurde zugeben. Anschließend wurde Wasser (2.5 l) zudosiert. Nach Phasentrennung wurde die wässr. Phase mit tert-Butylmethylether gewaschen. Anschließend wurde nach Zugabe von tert-Butylmethylether (5 l) mit Salzsäure (32%) ein pH-Wert von pH 1.5 eingestellt. Nach Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und mit Aktivkohle geklärt. Durch Destillation im Vakuum unter Zugabe von Diisopropylether wurde das Lösungsmittel gewechselt. Nach Ausrühren mit Diisopropylether am Rückfluss wurde 2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-carbonsäure (292 g) als Feststoff mit 95%iger Reinheit isoliert.

(2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester

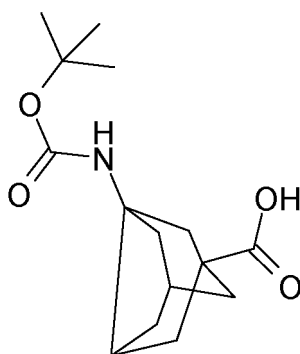
[0172]



[0173] 2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-carboxylsäure (50 g) wurde in t-Butanol (1 l) gelöst und zu dieser Lösung Triethylamin (51 g) gegeben. Diphenylphosphorylazid (56 g) wurde bei Raumtemperatur portionsweise zugegeben. Die Reaktion wurde zunächst bei Raumtemperatur und anschließend am Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des t-Butanol wurde der Rückstand in Wasser (800 ml) aufgenommen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wurde der Feststoff in tert-Butylmethylether aufgenommen. Der sich dabei bildende Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vollständig eingeeengt und anschließend mit Diisopropylether verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit einem Gemisch von Diisopropylether und n-Heptan gewaschen. Nach Trocknung erhielt man (2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester (83.9 g).

3a-tert-Butoxycarbonylamino-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäure

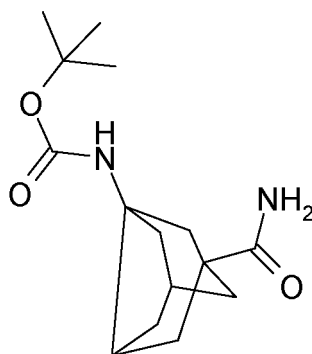
[0174]



[0175] (2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester (12 g) wurde in Acetonitril (240 ml), Tetrachlorkohlenstoff (240 ml) und Wasser (360 ml) vorgelegt, dann Rutheniumchlorid (0.4 g) zugegeben. Anschließend wurde Natriumperiodat (120 g) portionsweise zudosiert. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur nachgerührt und dann mit tert-Butylmethylether verdünnt. Nach Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und danach mit Natronlauge (0.1 M, 100 ml) extrahiert. Anschließend wurde die wäßr. Phase mit tert-Butylmethylether gewaschen und dann in Gegenwart von tert-Butylmethylether mit Salzsäure (0.5 M) auf einen pH-Wert von pH 3-4 eingestellt. Nach Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch von Acetonitril und Diisopropylether verrührt. Nach Absaugen und Trocknung erhielt man 3a-tert-Butoxycarbonylamino-hexahydro-2,5-methano-pentalene-2-carboxylsäure (6.6 g) als weißen Feststoff.

(2-Carbamoyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester

[0176]

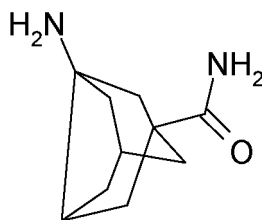


[0177] 3a-tert-Butoxycarbonylamino-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäure wurden in DMF (200 ml) gelöst, DIPEA (10,6 g) und Ammoniak (6,1 ml, 7M in MeOH) zugegeben. Anschließend wurde HATU (14, 8 g) zugestzt und bei Raumtemperatur 2h gerührt. Die Reaktionslösung wurde bis auf 50ml Volumen einrotiert, in 400ml verdünnte NaHCO₃-Lsg. (300ml H₂O + 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg.) gegossen und 3 mal mit 100ml EtOAc extrahiert. Dann über MgSO₄ getrocknet, filtriert und einrotiert.

[0178] Rückstand in DMF gelöst und über Umkehrphase (Biotage) gereinigt. Die Wertfraktionen wurden vereinigt, Acetonitril abgedampft und den wässrigen Rückstand gefriergetrocknet. Der Rückstand (1,81 g) wurde ohne weiter Aufarbeitung weiterverwendet.

3a-Amino-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

[0179]

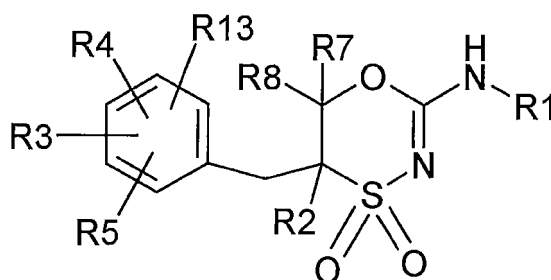


[0180] (2-Carbamoyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester (1,8 g) in Dichlormethan (50 ml) gelöst, mit 11 equivalente HCl (4M in Dioxan) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. LCMS: Amin ist vollständig entschützt. Die

[0181] Reaktionslösung wurde einrotiert, das HCl-Salz des Amins mit 50ml ges. Na₂CO₃-Lsg + 3ml 2M NaOH freigesetzt und insgesamt 8 mal mit 20ml Dichlormethan und 1 mal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Lösungen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, einrotiert und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand (0,91 g) wurde ohne weitere Aufarbeitung weiterverwendet.

Patentansprüche

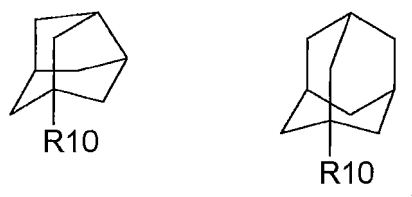
1. Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

R1



R2 H, F, (C₁-C₃)-Alkyl wobei der Alkylrest ein bis 3-fach mit Fluor substituiert sein kann;
R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander

H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), O-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9),
tertiär-Butyl, iso-Propyl-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), (C₁-C₆)-Alkyl-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl-
len-(R9), N((C₁-C₆)-Alkyl-(R9))₂, (C₁-C₆)-Alkyl-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl-NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), (C₁-C₆)-Al-
kyl-N((C₁-C₆)-Alkyl-(R9))₂, -O-(C₁-C₆)-Alkyl-NH₂, -O-(C₁-C₆)-Alkyl-NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9),
-O-(C₁-C₆)-Alkyl-N((C₁-C₆)-Alkyl-(R9))₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkyl-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkyl-NH(C₁-C₆)-Alkyl-
len-(R9), -NH-(C₁-C₆)-Alkyl-N((C₁-C₆)-Alkyl-(R9))₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl,
SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;
(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₁-C₆)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl,,

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN,
OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃,
SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂,
CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Hete-
rocyclus;

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach
substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl,
SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Al-
kyl)₂, SF₅;

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, -(C₁-C₆)-Alkyl-4 bis 12-gliedriger Heterocyclus,

wobei der Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂,
CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), (C₁-C₆)-Alkyl-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9),
N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl-
len-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9),
CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach sub-
stituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl,
SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂,

SF₅;

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₃)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein bis 3-fach mit Fluor substituiert sein kann, oder R7 und R8 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus;

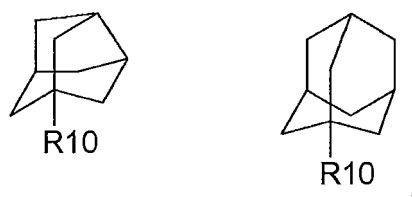
R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** darin bedeuten

R1



R2 H, (C₁-C₃)-Alkyl;

R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), tertiär-Butyl, iso-Propylen-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), -O-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, SO₂-CH₃, SO₂-SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl,,

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, -(C₁-C₆)-Alkylen-4 bis 12-gliedriger Heterocyclus,

wobei der Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus; wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₃)-Alkyl;

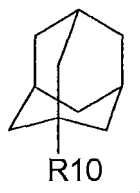
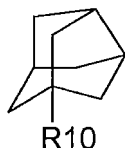
R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** darin bedeuten

R1



R2 H;

R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;

(C₆-C₁₀)-Aryl,

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, wobei der Heterocyclrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

R7, R8 H, (C₁-C₃)-Alkyl;

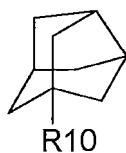
R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** darin bedeuten

R1



;

R2 H;

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;

R13 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen,

Azetidinyl,

wobei der Azetidinylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂,

CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), (C₁-C₆)-Alkyl-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl-(R9), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

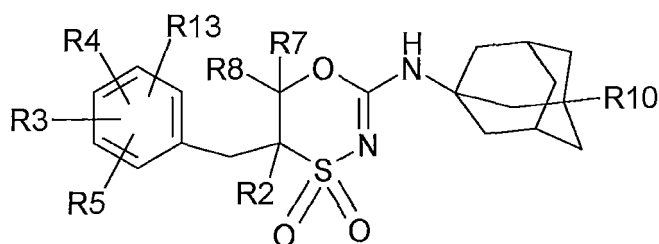
R7, R8 H, (C₁-C₃)-Alkyl;

R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

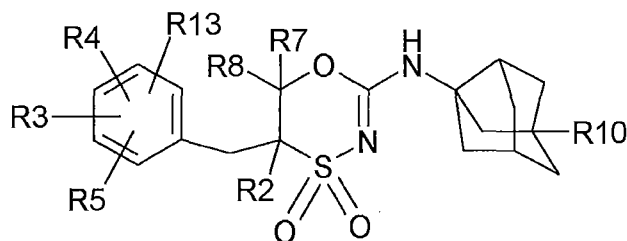
R10 H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** darin der Rest R1 wie in Formel Ia und Ib gezeigt verknüpft ist



Ia



Ib

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

6. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, zur Anwendung als Arzneimittel.
7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5.
8. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
9. Arzneimittel, gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1, Inhibitoren

der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B, Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Modulatoren des GPR40, Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase, Hemmstoffe der Acetyl-CoA Carboxylase, Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der Glykogen Synthase Kinase-3 beta, Inhibitoren der Protein Kinase C beta, Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB Kinase, Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, CB1-Rezeptor Antagonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten, Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

11. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung bei der Behandlung von Hyperglykämie.

12. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung bei der Behandlung des Diabetes.

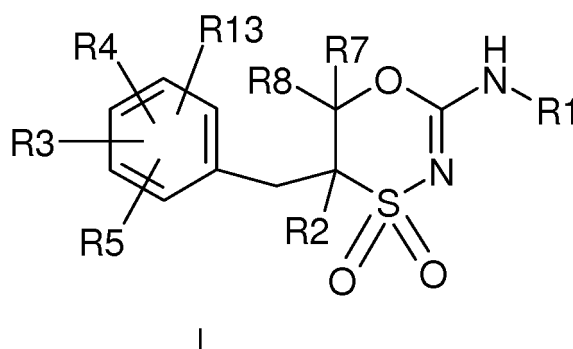
13. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung bei der Behandlung von Insulin Resistenz.

14. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von

- a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und
- b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

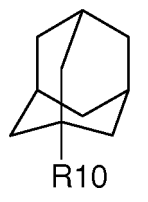
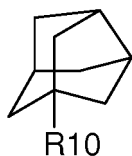
Claims

1. Compound of the formula I



in which

R1 is



R2 is H, F, (C₁-C₃)-alkyl where the alkyl radical may be mono- to trisubstituted by fluorine;

R3, R4, R5, R13 are each independently H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, (C₁-C₆)-alkylene-(R9), O-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), tert-butyl, isopropylene-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), (C₁-C₆)-alkylene-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), N((C₁-C₆)-alkylene-R9)₂, (C₁-C₆)-alkylene-NH₂, (C₁-C₆)-alkylene-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), (C₁-C₆)-alkylene-N((C₁-C₆)-alkylene-R9)₂, -O-(C₁-C₆)-alkylene-NH₂, -O-(C₁-C₆)-alkylene-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), -O-(C₁-C₆)-alkylene-N((C₁-C₆)-alkylene-R9)₂, -NH-(C₁-C₆)-alkylene-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-alkylene-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), -NH-(C₁-C₆)-alkylene-N((C₁-C₆)-alkylene-R9)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅;

(C₆-C₁₀)-aryl, -(C₁-C₆)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, where the aryl radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, 4- to 12-membered heterocycle;

where the (C₆-C₁₀)-aryl radical, (C₃-C₇)-cycloalkyl radical, 4- to 12-membered heterocycle radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅;

4- to 12-membered heterocycle, -(C₁-C₆)-alkylene-4- to -12-membered heterocycle,

where the heterocyclyl radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), (C₁-C₆)-alkylene-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, 4- to 12-membered heterocycle;

where the (C₆-C₁₀)-aryl radical, (C₃-C₇)-cycloalkyl radical, 4- to 12-membered heterocycle radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅;

R7, R8 are each independently H, (C₁-C₃)-alkyl, where the alkyl radical may be mono- to trisubstituted by fluorine, or R7 and R8 together with the carbon atom to which they are bonded form a 3-7-membered carbocycle or heterocycle;

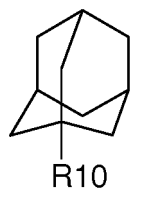
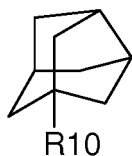
R9 is H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 is H, CONH₂;

and pharmaceutically compatible salts thereof.

2. Compound of the formula I according to Claim 1, characterized in that

R1 is



R2 is H, (C₁-C₃)-alkyl;

R3, R4, R5, R13 are each independently H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, (C₁-C₆)-alkylene-(R9), O-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), tert-butyl, isopropylene-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), (C₁-C₆)-alkylene-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), N((C₁-C₆)-alkylene-R9)₂, (C₁-C₆)-alkylene-NH₂, (C₁-C₆)-alkylene-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), (C₁-C₆)-alkylene-N((C₁-C₆)-alkylene-R9)₂, -O-(C₁-C₆)-alkylene-NH₂, -O-(C₁-C₆)-alkylene-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), -O-(C₁-C₆)-alkylene-N((C₁-C₆)-alkylene-R9)₂, -NH-(C₁-C₆)-alkylene-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-alkylene-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), -NH-(C₁-C₆)-alkylene-N((C₁-C₆)-alkylene-R9)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅; (C₆-C₁₀)-aryl, -(C₁-C₆)-alkylene-(C₆-C₁₀)-aryl, where the aryl radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, 4- to 12-membered heterocycle;

where the (C₆-C₁₀)-aryl radical, (C₃-C₇)-cycloalkyl radical, 4- to 12-membered heterocycle radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅;

4- to 12-membered heterocycle, -(C₁-C₆)-alkylene-4- to -12-membered heterocycle,

where the heterocyclyl radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), (C₁-C₆)-alkylene-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-aryl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, 4- to 12-membered heterocycle;

where the (C₆-C₁₀)-aryl radical, (C₃-C₇)-cycloalkyl radical, 4- to 12-membered heterocycle radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅;

R7, R8 are each independently H, (C₁-C₃)-alkyl;

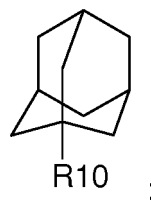
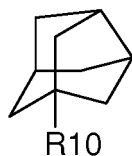
R9 is H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 is H, CONH₂;

and pharmaceutically compatible salts thereof.

3. Compound of the formula I according to Claim 1 or 2, characterized in that

R1 is



R2 is H;

R3, R4, R5, R13 are each independently H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-alkylene, -O-(C₁-C₆)-alkylene; (C₆-C₁₀)-aryl,

where the aryl radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅;

4- to 12-membered heterocycle, where the heterocyclyl radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), (C₁-C₆)-alkylene-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅;

R7, R8 is H, (C₁-C₃)-alkyl;

R9 is H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 is H, CONH₂;

and pharmaceutically compatible salts thereof.

4. Compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 3, **characterized in that**

R1 is



;

R2 is H;

R3, R4, R5 are each independently H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-alkylene, -O-(C₁-C₆)-alkylene;

R13 is F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-alkylene, -O-(C₁-C₆)-alkylene; azetidiny,

where the azetidiny radical may be mono- to trisubstituted by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), (C₁-C₆)-alkylene-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylene-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylene-(R9), CON((C₁-C₆)-alkyl)₂, SF₅;

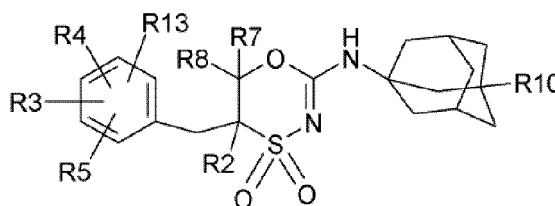
R7, R8 is H, (C₁-C₃)-alkyl;

R9 is H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

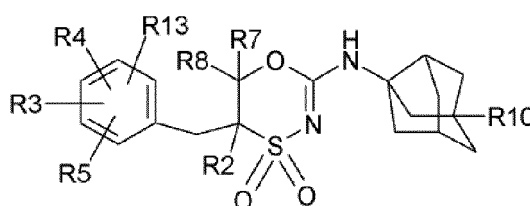
R10 is H, CONH₂;

and pharmaceutically compatible salts thereof.

5. Compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 4, **characterized in that** the R1 radical therein is bonded as shown in formula Ia and Ib



Ia



Ib

and pharmaceutically compatible salts thereof.

6. Compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5 for use as a medicament.
7. Medicament comprising compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5.
8. Medicament comprising compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5 and at least one further active ingredient.
9. Medicament according to Claim 8, **characterized in that** it comprises, as a further active ingredient, one or more antidiabetics, active hypoglycemic ingredients, HMG-CoA reductase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, PPAR gamma agonists, PPAR alpha agonists, PPAR alpha/gamma agonists, PPAR delta agonists, fibrates, MTP inhibitors, bile acid absorption inhibitors, CETP inhibitors, polymeric bile acid adsorbers, LDL receptor inducers, ACAT inhibitors, antioxidants, lipoprotein lipase inhibitors, ATP citrate lyase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, lipoprotein(a) antagonists, HM74A receptor agonists, lipase inhibitors, insulins, sulfonylureas, biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, active ingredients which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells, glycogen phosphorylase inhibitors, glucagon receptor antagonists, activators of glucokinase, inhibitors of gluconeogenesis, inhibitors of fructose 1,6-biphosphatase, modulators of glucose transporter 4, inhibitors of glutamine:fructose-6-phosphate amidotransferase, inhibitors of dipeptidylpeptidase IV, inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1, inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B, modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2, GPR40 modulators, inhibitors of hormone-sensitive lipase, inhibitors of acetyl-CoA carboxylase, inhibitors of phosphoenolpyruvate carboxykinase, inhibitors of glycogen synthase kinase-3 beta, inhibitors of protein kinase C beta, endothelin-A receptor antagonists, inhibitors of I kappaB kinase, modulators of the glucocorticoid receptor, CART agonists, NPY agonists, MC4 agonists, orexin agonists, H3 agonists, TNF agonists, CRF agonists, CRF BP antagonists, urocortin agonists, β 3 agonists, CB1 receptor antagonists, MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, CCK agonists, serotonin reuptake inhibitors, mixed serotonergic and noradrenergic compounds, 5HT agonists, bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormones, growth hormone-releasing agonists, galanin antagonists, growth hormones, growth hormone-releasing compounds, TRH agonists, decoupling protein 2 or 3 modulators, leptin agonists, DA agonists, lipase/amylase inhibitors, PPAR modulators, RXR modulators or TR β agonists or amphetamines.
10. Process for producing a medicament comprising the compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5, **characterized in that** the active ingredient is mixed with a pharmaceutically suitable carrier and this mixture

is converted to a form suitable for administration.

11. Compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5 for use in the treatment of hyperglycemia.

12. Compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5 for use in the treatment of diabetes.

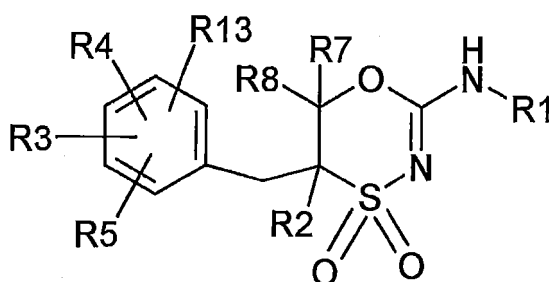
13. Compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5 for use in the treatment of insulin resistance.

14. Set (kit) consisting of separate packages of

- a) an effective amount of a compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 5 and
- b) an effective amount of a further active medicament ingredient.

Revendications

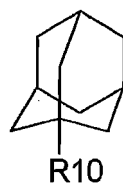
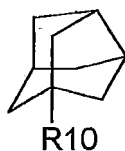
1. Composés de formule I,



I

dans laquelle

R1 signifie



;

R2 signifie H, F, (C₁-C₃)-alkyle, le radical alkyle pouvant être monosubstitué à trisubstitué par fluor ;

R3, R4, R5, R13 signifient, indépendamment les uns des autres, H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-alkylène-(R9), O-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), tert-butyle, isopropylène-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), (C₁-C₆)-alkylène-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), N((C₁-C₆)-alkylène-R9)₂, (C₁-C₆)-alkylène-NH₂, (C₁-C₆)-alkylène-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), (C₁-C₆)-alkylène-N((C₁-C₆)-alkylène-R9)₂, -O-(C₁-C₆)-alkylène-NH₂, -O-(C₁-C₆)-alkylène-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), -O-(C₁-C₆)-alkylène-N((C₁-C₆)-alkylène-R9)₂, -NH-(C₁-C₆)-alkylène-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-alkylène-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), -NH-(C₁-C₆)-alkylène-N((C₁-C₆)-alkylène-R9)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ; (C₆-C₁₀)-aryle, -(C₁-C₆)-alkylène-(C₆-C₁₀)-aryle,

le radical aryle pouvant être monosubstitué à trisubstitué par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkyle, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyle, N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-aryle, (C₃-C₇)-cycloalkyle, hétérocycle de 4 à 12 chaînons ;

le radical (C₆-C₁₀)-aryle, le radical (C₃-C₇)-cycloalkyle, le radical hétérocyclique de 4 à 12 chaînons pouvant être monosubstitués à trisubstitués par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkyle, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyle, N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ;

hétérocycle de 4 à 12 chaînons, -(C₁-C₆)-alkylène-hétérocycle de 4 à 12 chaînons,

le radical hétérocyclique pouvant être monosubstitué à trisubstitué par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), (C₁-C₆)-alkylène-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-aryle, (C₃-C₇)-cycloalkyle, hétérocycle de 4 à 12 chaînons ; le radical (C₆-C₁₀)-aryle, le radical (C₃-C₇)-cycloalkyle, le radical hétérocyclique de 4 à 12 chaînons pouvant être monosubstitués à trisubstitués par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkyle, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyle, N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ;

R₇, R₈ signifient, indépendamment l'un de l'autre, H, (C₁-C₃)-alkyle, le radical alkyle pouvant être monosubstitué à trisubstitué par fluor, ou R₇ et R₈ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un carbocycle ou un hétérocycle de 3-7 chaînons ;

R₉ signifie H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃ ;

R₁₀ signifie H, CONH₂ ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule I, selon la revendication 1, caractérisés en ce que

R₁ signifie



R₂ signifie H, (C₁-C₃)-alkyle ;

R₃, R₄, R₅, R₁₃ signifient, indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), O-(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), tert-butyle, isopropylène-(R₉), (C=O)-(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), (C₁-C₆)-alkylène-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), N((C₁-C₆)-alkylène-R₉)₂, (C₁-C₆)-alkylène-NH₂, (C₁-C₆)-alkylène-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), (C₁-C₆)-alkylène-N((C₁-C₆)-alkylène-R₉)₂, -O-(C₁-C₆)-alkylène-NH₂, -O-(C₁-C₆)-alkylène-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), -O-(C₁-C₆)-alkylène-N((C₁-C₆)-alkylène-R₉)₂, -NH-(C₁-C₆)-alkylène-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-alkylène-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R₉), -NH-(C₁-C₆)-alkylène-N((C₁-C₆)-alkylène-R₉)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ; (C₆-C₁₀)-aryle, -(C₁-C₆)-alkylène-(C₆-C₁₀)-aryle,

le radical aryle pouvant être monosubstitué à trisubstitué par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkyle, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyle, N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-aryle, (C₃-C₇)-cycloalkyle, hétérocycle de 4 à 12 chaînons ;

le radical (C₆-C₁₀)-aryle, le radical (C₃-C₇)-cycloalkyle, le radical hétérocyclique de 4 à 12 chaînons pouvant être monosubstitués à trisubstitués par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃,

OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkyle, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyle, N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ;

hétérocycle de 4 à 12 chaînons, -(C₁-C₆)-alkylène-hétérocycle de 4 à 12 chaînons, le radical hétérocyclyle pouvant être monosubstitué à trisubstitué par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), (C₁-C₆)-alkylène-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-aryle, (C₃-C₇)-cycloalkyle, hétérocycle de 4 à 12 chaînons ; le radical (C₆-C₁₀)-aryle, le radical (C₃-C₇)-cycloalkyle, le radical hétérocyclique de 4 à 12 chaînons pouvant être monosubstitués à trisubstitués par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkyle, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyle, N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ;

R7, R8 signifient, indépendamment l'un de l'autre H, (C₁-C₃)-alkyle ;

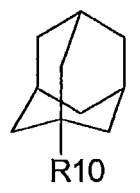
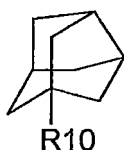
R9 signifie H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃ ;

R10 signifie H, CONH₂ ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule I, selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que

R1 signifie



R2 signifie H ;

R3, R4, R5, R13 signifient, indépendamment les uns des autres, H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-alkylène, -O-(C₁-C₆)-alkylène ; (C₆-C₁₀)-aryle,

le radical aryle pouvant être monosubstitué à trisubstitué par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkyle, (C₁-C₆)-alkyle, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyle, N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkyle, SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyle, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyle, CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ;

hétérocycle de 4 à 12 chaînons,

le radical hétérocyclyle pouvant être monosubstitué à trisubstitué par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), (C₁-C₆)-alkylène-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ;

R7, R8 signifie H, (C₁-C₃)-alkyle ;

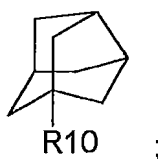
R9 signifie H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃ ;

R10 signifie H, CONH₂ ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que

R1 signifie



R2 signifie H ;

R3, R4, R5 signifient, indépendamment les uns des autres, H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-alkylène, -O-(C₁-C₆)-alkylène ;

R13 signifie F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-alkylène, -O-(C₁-C₆)-alkylène ; azétidinyle,

le radical azétidinyle pouvant être monosubstitué à trisubstitué par F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), (C₁-C₆)-alkylène-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), N((C₁-C₆)-alkyle)₂, SO₂-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-alkyle)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkylène-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkylène-(R9), CON((C₁-C₆)-alkyle)₂, SF₅ ;

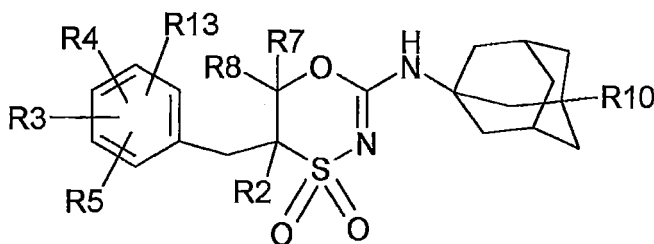
R7, R8 signifie H, (C₁-C₃)-alkyle ;

R9 signifie H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃ ;

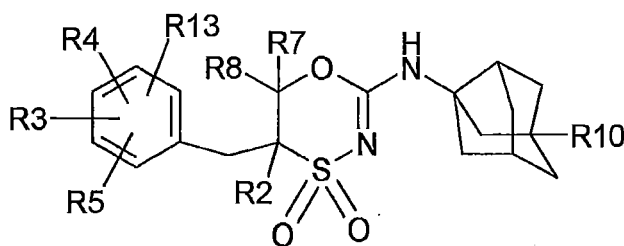
R10 signifie H, CONH₂ ;

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5. Composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 4, **caractérisés en ce que** dans ces composés, le radical R1 est lié comme montré dans les formules Ia et Ib



Ia



Ib

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 pour une utilisation comme médicament.
7. Médicament contenant des composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5.

8. Médicament contenant des composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 et au moins une autre substance active.

9. Médicament selon la revendication 8, **caractérisé en ce qu'il** contient comme autre substance active un(e) ou plusieurs antidiabétiques, substances actives hypoglycémiantes, inhibiteurs de la HMGCoA-réductase, inhibiteurs de la résorption du cholestérol, agonistes de PPAR gamma, agonistes de PPAR alpha, agonistes de PPAR alpha/gamma, agonistes de PPAR delta, fibrates, inhibiteurs de MTP, inhibiteurs de la résorption de l'acide biliaire, inhibiteurs de CETP, adsorbants polymères de l'acide biliaire, inducteurs des récepteurs de LDL, inhibiteurs d'ACAT, antioxydants, inhibiteurs de la lipoprotéine-lipase, inhibiteurs de l'ATP-citrate-lyase, inhibiteurs de la squalène synthétase, antagonistes de la lipoprotéine (a), agonistes du récepteur de HM74A, inhibiteurs de lipase, insulines, sulfonurées, biguanides, méglitinides, thiazolidinediones, inhibiteurs de l' α -glucosidase, substances actives agissant sur le canal calcique dépendant de l'ATP des cellules bêta, inhibiteurs de la glycogène phosphorylase, antagonistes du récepteur du glucagon, activateurs de la glucokinase, inhibiteurs de la gluconéogenèse, inhibiteurs de la fructose-1,6-biphosphatase, modulateurs du transporteur 4 du glucose, inhibiteurs de la glutamine-fructose-6-phosphate-amidotransférase, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-IV, inhibiteurs de la 11-bêta-hydroxystéroïde-déshydrogénase-1, inhibiteurs de la protéine-tyrosine-phosphatase-1B, modulateurs du transporteur 1 ou 2 du glucose dépendant du sodium, modulateurs de GPR40, inhibiteurs de la lipase sensible aux hormones, inhibiteurs de l'acétyl-CoA carboxylase, inhibiteurs de la phosphoénolpyruvate-carboxykinase, inhibiteurs de la glycogène synthase kinase-3 bêta, inhibiteurs de la protéine kinase C bêta, antagonistes du récepteur de l'endothéline-A, inhibiteurs de la I kappa B kinase, modulateurs du récepteur des glucocorticoïdes, agonistes de CART, agonistes de NPY, agonistes de MC4, agonistes d'orexine, agonistes de H3, agonistes de TNF, agonistes de CRF, antagonistes de CRF BP, agonistes d'urocortine, agonistes β 3, antagonistes du récepteur de CB1, agonistes de MSH (hormone stimulant les mélanocytes), agonistes de CCK, inhibiteurs de la réabsorption de la sérotonine, composés sérotoninergiques et noradrénergiques mixtes, agonistes de 5HT, agonistes de bombésine, antagonistes de galanine, hormones de croissance, agonistes libérant l'hormone de croissance, antagonistes de galanine, hormones de croissance, composés libérant l'hormone de croissance, agonistes de TRH, modulateurs de la protéine découplante 2 ou 3, agonistes de leptine, agonistes de DA, inhibiteurs de lipase/amylase, modulateurs de PPAR, modulateurs de RXR ou agonistes de TR- β ou amphétamines.

10. Procédé pour la préparation d'un médicament contenant les composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5, **caractérisé en ce que** la substance active est mélangée avec un support pharmaceutiquement approprié et ce mélange est amené dans une forme appropriée pour l'administration.

11. Composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 pour une utilisation lors du traitement de l'hyperglycémie.

12. Composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 pour une utilisation lors du traitement du diabète.

13. Composés de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 pour une utilisation lors du traitement de la résistance à l'insuline.

14. Kit constitué par des emballages séparés de

- a) une quantité efficace d'un composé de formule I selon l'une ou plusieurs des revendications 1 à 5 et
- b) une quantité efficace d'une autre substance médicamenteuse.

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- WO 2005005477 A [0034]
- US 6221633 B [0034]
- WO 9808871 A [0034]
- WO 2005027978 A [0034]
- WO 2006037811 A [0034]
- WO 2006037810 A [0034]
- WO 0104156 A [0034]
- WO 0034331 A [0034]
- WO 9726265 A [0035]
- WO 9903861 A [0035]
- WO 2006045799 A [0035]
- WO 2005042692 A [0037]
- WO 2005005453 A [0037]
- WO 2005021497 A [0037]
- WO 2005021495 A [0037]
- WO 2002066464 A [0037]
- WO 2005044256 A [0037]
- WO 2005062824 A [0037]
- WO 2005061451 A [0037]
- WO 2005061452 A [0037]
- WO 2006017257 A [0037]
- WO 2005033100 A [0037]
- US 0011833 W [0044]
- US 0011490 W [0044]
- DE 10142734 [0044]
- US 20050038068 A [0047]
- WO 2005085226 A [0049]
- WO 2005121091 A [0049]
- WO 2006010423 A [0049]
- WO 2006002342 A [0050]
- WO 2006010422 A [0050]
- WO 2006012093 A [0050]
- US 6245744 B [0051]
- US 6221897 B [0051]
- WO 0061568 A [0051]
- DE 102005033099 [0051]
- DE 102005033100 [0051]
- US 6342512 B [0053]
- WO 2005097738 A [0053]
- WO 2005077907 A [0060]
- WO 2006045565 A [0062]
- WO 2006045564 A [0062]
- WO 2006069242 A [0062]
- WO 2006067531 A [0063]
- WO 2006067532 A [0063]
- WO 2003097064 A [0067]
- WO 9741097 A [0071]
- FR 258900 [0075]
- WO 2003084922 A [0075]
- WO 2004007455 A [0075]
- WO 200507322931 A [0075]
- WO 2005067932 A [0075]
- WO 2004100875 A [0075]
- WO 2005065680 A [0075]
- WO 2004063179 A [0076]
- WO 2004072031 A [0076]
- WO 2004072066 A [0076]
- WO 2005080360 A [0076]
- WO 2005044801 A [0076]
- WO 2006016194 A [0076]
- WO 2006058923 A [0076]
- FR 225654 [0077]
- WO 2006023515 A [0078]
- WO 2004101528 A [0080]
- WO 2003074500 A [0081]
- WO 2003106456 A [0081]
- WO 200450658 A [0081]
- WO 2005058901 A [0081]
- WO 2005012312 A [0081]
- WO 2005012308 A [0081]
- WO 2006039325 A [0081]
- WO 2006058064 A [0081]
- EP 2005007821 W [0081]
- EP 2005008005 W [0081]
- EP 2005008002 W [0081]
- EP 2005008004 W [0081]
- EP 2005008283 W [0081]
- DE 102005012874 [0081]
- DE 102005012873 [0081]
- WO 20019009094 A [0083]
- WO 200343999 A [0083]
- WO 2004112782 A [0083]
- WO 200344000 A [0083]
- WO 200344009 A [0083]
- WO 2004112779 A [0083]
- WO 2004113310 A [0083]
- WO 2004103980 A [0083]
- WO 2004112784 A [0083]
- WO 2003065983 A [0083]
- WO 2003104207 A [0083]
- WO 2003104208 A [0083]
- WO 2004106294 A [0083]
- WO 2004011410 A [0083]
- WO 2004033427 A [0083]
- WO 2004041264 A [0083]
- WO 2004037251 A [0083]
- WO 2004056744 A [0083]
- WO 2004058730 A [0083]

EP 2 683 698 B1

- WO 2004065351 A [0083]
- WO 2004089367 A [0083]
- WO 2004089380 A [0083]
- WO 200408947071 A [0083]
- WO 2004089896 A [0083]
- WO 2005016877 A [0083]
- WO 2005097759 A [0083]
- WO 2006010546 A [0083]
- WO 2006012227 A [0083]
- WO 2006012173 A [0083]
- WO 2006017542 A [0083]
- WO 2006034804 A [0083]
- WO 2006040329 A [0083]
- WO 2006051662 A [0083]
- WO 2006048750 A [0083]
- WO 2006049952 A [0083]
- WO 2006048331 A [0083]
- WO 2006050908 A [0083]
- WO 2006024627 A [0083]
- WO 2006066109 A [0083]
- WO 20011983031 A [0084]
- WO 200117516 A [0084]
- WO 2004506446 A [0084]
- WO 2005012295 A [0084]
- WO 2005116003 A [0084]
- EP 2005005311 W [0084]
- EP 2005005321 W [0084]
- EP 2005007151 W [0084]
- EP 200501294 W [0084]
- DE 102004060542 [0084]
- WO 2004007517 A [0085]
- WO 200452903 A [0085]
- WO 200452902 A [0085]
- EP 2005005959 W [0085]
- WO 2005085237 A [0085]
- JP 2004359630 B [0085]
- WO 2005121161 A [0085]
- WO 2006018150 A [0085]
- WO 2006035796 A [0085]
- WO 2006062224 A [0085]
- WO 2006058597 A [0085]
- WO 2004041274 A [0087]
- WO 2005061489 A [0088]
- WO 2005073199 A [0089]
- WO 199946262 A [0090]
- WO 200372197 A [0090]
- WO 2003072197 A [0090]
- WO 2005044814 A [0090]
- WO 2005108370 A [0090]
- JP 2006131559 B [0090]
- WO 2004074288 A [0091]
- US 2005222220 A [0092]
- WO 2005085230 A [0092]
- EP 2005005346 W [0092]
- WO 2003078403 A [0092]
- WO 2004022544 A [0092]
- WO 2003106410 A [0092]
- WO 2005058908 A [0092]
- US 2005038023 A [0092]
- WO 2005009997 A [0092]
- US 2005026984 A [0092]
- WO 2005000836 A [0092]
- WO 2004106343 A [0092]
- EP 1460075 A [0092]
- WO 2004014910 A [0092]
- WO 2003076442 A [0092]
- WO 2005087727 A [0092]
- WO 2004046117 A [0092]
- WO 2001000610 A [0094]
- WO 2001030774 A [0094]
- WO 2004022553 A [0094]
- WO 2005097129 A [0094]
- WO 2005090336 A [0095]
- WO 2006001318 A [0096]
- WO 2005080424 A [0096]
- EP 0656354 A [0096]
- WO 0015609 A [0096]
- WO 200164632 A [0096]
- WO 200164633 A [0096]
- WO 200164634 A [0096]
- WO 02076949 A [0096]
- WO 2005080345 A [0096]
- WO 2005080328 A [0096]
- WO 2005080343 A [0096]
- WO 2005075450 A [0096]
- WO 2005080357 A [0096]
- WO 200170700 A [0096]
- WO 200302664748 A [0096]
- WO 200302776 A [0096]
- WO 2003040107 A [0096]
- WO 2003007887 A [0096]
- WO 2003027069 A [0096]
- US 6509367 B [0096]
- WO 200132663 A [0096]
- WO 2003086288 A [0096]
- WO 2003087037 A [0096]
- WO 2004048317 A [0096]
- WO 2004058145 A [0096]
- WO 2003084930 A [0096]
- WO 2003084943 A [0096]
- WO 2004058744 A [0096]
- WO 2004013120 A [0096]
- WO 2004029204 A [0096]
- WO 2004035566 A [0096]
- WO 2004058249 A [0096]
- WO 2004058255 A [0096]
- WO 2004058727 A [0096]
- WO 2004069838 A [0096]
- US 20040214837 A [0096]
- US 20040214855 A [0096]
- US 20040214856 A [0096]
- WO 2004096209 A [0096]
- WO 2004096763 A [0096]
- WO 2004096794 A [0096]
- WO 2005000809 A [0096]
- WO 2004099157 A [0096]

EP 2 683 698 B1

- US 20040266845 A [0096]
- WO 2004110453 A [0096]
- WO 2004108728 A [0096]
- WO 2004000817 A [0096]
- WO 2005000820 A [0096]
- US 20050009870 A [0096]
- WO 200500974 A [0096]
- WO 200411103334 A [0096]
- WO 20041103839 A [0096]
- WO 2005016286 A [0096]
- WO 2005007111 A [0096]
- WO 2005007628 A [0096]
- US 20050054679 A [0096]
- WO 2005027837 A [0096]
- WO 2005028456 A [0096]
- WO 200506376162 A [0096]
- WO 2005061509 A [0096]
- WO 2005077897 A [0096]
- WO 2006047516 A [0096]
- WO 2006060461 A [0096]
- WO 2006067428 A [0096]
- WO 2006067443 A [0096]
- WO 0191752 A [0096]
- WO 2005060985 A [0096]
- WO 2005009950 A [0096]
- WO 2004087159 A [0096]
- WO 2004078717 A [0096]
- WO 2004078716 A [0096]
- WO 2004024720 A [0096]
- US 20050124652 A [0096]
- WO 2005051391 A [0096]
- WO 2004112793 A [0096]
- WO 20050222014 A [0096]
- US 20050176728 A [0096]
- US 20050164914 A [0096]
- US 20050124636 A [0096]
- US 20050130988 A [0096]
- US 20040167201 A [0096]
- WO 2004005324 A [0096]
- WO 2004037797 A [0096]
- WO 2005042516 A [0096]
- WO 2005040109 A [0096]
- WO 2005030797 A [0096]
- US 20040224901 A [0096]
- WO 200501921 A [0096]
- WO 200509184 A [0096]
- WO 2005000339 A [0096]
- EP 1460069 A [0096]
- WO 2005047253 A [0096]
- WO 2005047251 A [0096]
- EP 1538159 A [0096]
- WO 2004072076 A [0096]
- WO 2004072077 A [0096]
- WO 200602165557 A [0096]
- WO 200196302 A [0096]
- WO 200185693 A [0096]
- WO 2004085403 A [0096]
- WO 2005075458 A [0096]
- WO 2006067224 A [0096]
- WO 0063208 A [0096]
- WO 200064884 A [0096]
- WO 2005082893 A [0096]
- WO 0066585 A [0096]
- WO 0183451 A [0096]
- JP 2006111553 B [0096]
- WO 200315769 A [0096]
- WO 2005085200 A [0096]
- WO 2005019240 A [0096]
- WO 2004011438 A [0096]
- WO 2004012648 A [0096]
- WO 2003015769 A [0096]
- WO 2004072025 A [0096]
- WO 2005070898 A [0096]
- WO 2005070925 A [0096]
- WO 2004039780 A [0096]
- WO 2003033476 A [0096]
- WO 2002006245 A [0096]
- WO 2002089729 A [0096]
- WO 2002002744 A [0096]
- WO 2003004027 A [0096]
- FR 2868780 [0096]
- WO 2006010446 A [0096]
- WO 2006038680 A [0096]
- WO 2006044293 A [0096]
- WO 2006044174 A [0096]
- WO 9915525 A [0096]
- WO 0244150 A [0096]
- WO 2005116034 A [0096]
- WO 0071549 A [0096]
- WO 0109111 A [0096]
- WO 200077010 A [0096]
- WO 2007700102 A [0096]
- WO 2005019180 A [0096]
- WO 2003064423 A [0096]
- WO 200242304 A [0096]
- WO 2005082859 A [0096]
- WO 2005058858 A [0096]
- WO 0185695 A [0096]
- WO 2005030734 A [0096]
- EP 0462884 A [0096]
- WO 0040569 A [0096]
- US 20040224997 A [0096]
- WO 2004094618 A [0096]
- WO 200058491 A [0096]
- WO 2005044250 A [0096]
- WO 2005072740 A [0096]
- JP 2005206492 B [0096]
- WO 2005013907 A [0096]
- WO 2006004200 A [0096]
- WO 2006019020 A [0096]
- WO 2006064189 A [0096]
- WO 2004005277 A [0096]
- WO 20058279 A [0096]
- WO 200172692 A [0096]
- WO 200194293 A [0096]
- WO 2003084915 A [0096]

- WO 2004018421 A [0096]
- WO 2005092316 A [0096]
- US 6992067 B [0105]
- US 7205290 B [0105]
- WO 2007113634 A1 [0161] [0164] [0167] [0170]

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **BOYLE CRAIG D. et al.** *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2009, LNKD, Juni 2009, vol. 19 (6), 801-825 [0002]
- **SUZUE SEIGO et al.** Studies on Hypoglycemic Agents. IV. Synthesis of 1,4,3-Benzoxathiazine-4,4-dioxides. *CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN*, 25. Mai 1968, vol. 16 (5), ISSN 0009-2363, 806-813 [0003]
- *Pharmaceutical Research*, 1986, vol. 2 (6), 318 [0032]
- USP Dictionary of USAN and International Drug Names. US Pharmacopeia, 2001 [0033]
- **J.P.BERGER et al.** *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2005, vol. 28 (5), 244-251 [0044]
- **D.-O. LEE et al.** *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 2004, vol. 54 (12), 835 [0079]
- **A. L. HANDLON.** *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005, vol. 15 (11), 1531-1540 [0085]
- **ASAKAWA, A. et al.** Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice. *Hormone and Metabolic Research*, 2001, vol. 33 (9), 554-558 [0096]
- *Drugs of the Future*, 2001, vol. 26 (9), 873-881 [0096]
- **SALVADOR, JAVIER ; GOMEZ-AMBROSI, JAVIER ; FRUHBECK, GEMA.** Perspectives in the therapeutic use of leptin. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2001, vol. 2 (10), 1615-1622 [0100]
- **ZUNFT H J et al.** Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia. *ADVANCES IN THERAPY*, September 2001, vol. 18 (5), 230-6 [0106]
- *JOC*, 1982, vol. 47, 1952-7 [0115]
- *JACS*, 1972, vol. 94, 4386-7 [0117]
- *Assay Drug Dev Technol*, 2005, vol. 3, 377-384 [0129]
- **ZIMMERMANN, H. et al.** *Journal of Organic Chemistry*, 1984, vol. 49 (17), 3069-3083 [0133]